

**NUEVAS MOLÉCULAS INDÓLICAS C-3 SUSTITUIDAS COMO MODELOS
INTERESANTES EN LA QUÍMICA HETEROCÍCLICA**

JOSUÉ SEBASTIÁN BELLO FORERO
Cod: 2012072

**Trabajo de grado para
optar al título de Químico**



**LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR
LQOBio-CIBIMOL
ESCUELA DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
2007**

**NUEVAS MOLÉCULAS INDÓLICAS C-3 SUSTITUIDAS COMO MODELOS
INTERESANTES EN LA QUÍMICA HETEROCÍCLICA**

Autor:
JOSUÉ SEBASTIÁN BELLO FORERO
Cod: 2012072

Co-director:
DIEGO F. AMADO TORRES, Qco

Director:
VLADIMIR V. KOUZNETSOV, PhD, DSc



**LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR
LQOBio-CIBIMOL
ESCUELA DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
2007**

DEDICATORIA

A Dios, fortalece diaria y motivo de mi existencia

A toda mi familia:

A mis padres: Libia y Josué, ejemplo de vida y persistencia, a mis hermanos: Cesar, Patricia y Milena, quienes con sus consejos y apoyo fueron y continúan siendo los andamios de mi superación. A mi sobrina Daniela, futura profesional. A mi abuelo Jesús y tía Fidelina.

De manera muy especial a la memoria de mis abuelas Delia y Eulogia y tío Agapito...

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos.

Al profesor *Vladimir V. Kouznetsov, PhD, DSc*, Director del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, por brindarme la oportunidad de trabajar y conocer lo duro pero fascinante de la química orgánica sintética; por sus ideas y consejos diarios.

A *Diego Fernando Amado, Qco*, por su orientación y dedicación en todo momento del proyecto; por su ánimo y humildad.

A la profesora *Elena E. Stashenko, PhD*, Directora del Centro de Investigación en Biomoléculas, por sus aportes y consejos, y amabilidad en la toma de los espectros de masas.

Al profesor José Antonio Henao, Director del Grupo de Investigación en Química Estructural, por su colaboración en las mediciones de Difracción de Rayos X.

A John, Carlos Mario, Gregorio, Amner, Merchán, Karime, Leo, Arnold y Santiago, de quienes aprendí amplias experiencias gracias a sus distintas personalidades, lo fácil y difícil de la vida, la superación y ambición, la humildad..... y muchas otras cosas que me servirán para mi futuro.

A todos los profesores que intervinieron en mi formación personal y académica.

.....y a todas aquellas personas que depositaron su confianza en mi, y que espero hayan sido correspondidos en palabra, pensamiento y corazón.

Título: NUEVAS MOLÉCULAS INDÓLICAS C-3 SUSTITUIDAS COMO MODELOS INTERESANTES EN LA QUÍMICA HETEROCÍCLICA[♯]

Autor: BELLO FORERO, Josué Sebastián.^{♯♯}

Palabras claves: indoles, isatinas, espirocompuestos, reacción de aza-Diels-Alder, tetrahydroquinolinas, tiazolidinonas

Contenido:

Los heterociclos indólicos representan una de las estructuras de mayor interés en la química orgánica y medicinal; esto, debido a su ocurrencia en el mundo natural y, sobretudo, por sus relevantes actividades biológicas. De igual manera debido a las implicaciones estructurales e interés medicinal: los compuestos heterocíclicos basados en el sistema espiro-oxoindol despiertan un reconocimiento notable en la comunidad científica. Por tal razón, en el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular se realizó la síntesis de nuevos espiro-sistemas heterocíclicos, los cuales incorporan los núcleos del indol y del 2-oxoindol. La selección adecuada de los sustratos indol-3-carbaldehído e isatina y las estrategias de síntesis adoptadas, permitieron la generación de bases de Schiff, precursores estratégicos, que sirvieron como componentes azadiénicos en la reacción de aza-Diels-Alder, generando de esta manera nuevos heterociclos espiro-indolino-tetrahydroquinolínicos; derivados espiro-anelados al núcleo oxoindólico, tales como tiazolidinona y lactona también fueron sintetizados.

La regioselectividad encontrada en el proceso de acilación de la amina indólica, análogo sintético de los alcaloides gramina y triptamina, representa un procedimiento interesante y reproducible. Finalmente, basados en las estructuras de la paulonas, se estudió el comportamiento del sistema indólico en procesos de ciclación intramolecular bajo condiciones ácidas y básicas. Las transformaciones demostraron la inestabilidad del fragmento C-3-aminometilindol e incentiva a la búsqueda de nuevas estrategias realizando modificaciones a los procedimientos realizados, los cuales permitan generar análogos sintéticos de estos importantes policiclos.

[♯] Trabajo de Grado

^{♯♯} Facultad de Ciencias, Escuela de Química. Prof. *Vladimir V. Kouznetsov, PhD, DSc.*

Title: NEW C-3 SUBSTITUTED INDOLIC MOLECULES AS INTERESTING MODELS IN HETEROCYCLIC CHEMISTRY[♯]

Author: BELLO FORERO, Josué Sebastián.^{♯♯}

Keywords: indoles, isatins, spirocompounds, aza-Diels-Alder reaction, tetrahydroquinolines, thiazolidinones.

Content:

Indolic heterocycles represent one of the most interesting structures in the organic and medicinal chemistry; this is due to their occurrence in nature and, especially, because of their relevant biologic activities. In the same way, the structural implications and medicinal interest, these heterocyclic compounds based on the spiro-oxindole system arise a notable recognition in the scientific community. For such a reason, the synthesis of new heterocyclic spiro-systems incorporating the indole and oxo-indole core has been achieved in the Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular. The appropriate selection of the substrates: indole-3-carbaldehyde and isatin and adopted synthetic strategies have allowed the generation of Schiff's bases, - strategic precursors, which have been served as azadienic components in the aza-Diels-Alder reaction, generating in this way novel spiro-indolino-tetrahydroquinolinic heterocycles. Derivatives spiro-annulated to the oxindolic core such as thiazolidinone and lactone were synthesized as well.

The acylation process of the indolic amine, synthetic analog of the alkaloids gramine and triptamine, was found to be regioselective, that this is interesting and reproducible procedure. Finally, based on the cyclization structure, the behaviour of the indolic system was studied along with intramolecular cyclization processes under acidic and basic conditions. The realization of these cyclizations indicated at the C-3 aminomethylindolic fragment instability and demands the search for new strategies to improve the modifications of the performed procedures, which allows generating novel synthetic analogs of these important polycycles.

[♯] Work of Grade

^{♯♯} Faculty of Sciences, School of Chemistry. Prof. *Vladimir V. Kouznetsov, PhD, DSc.*

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	
2. ESTADO DEL ARTE	3
2.1. Aspecto histórico: descubrimiento del indol y su ocurrencia en el mundo de los seres vivos	3
2.2. Derivados sintéticos del indol y la isatina: importancia química y biomédica	8
2.2.1. Iminas: sustratos versátiles en la construcción de heterociclos	9
2.3. Amidas con el fragmento 3-indolil: Preparación e importancia	12
2.4. Reactividad química	15
2.5. Reacción de Diels-Alder	18
2.5.1. Reacción de Diels- Alder catalizada por ácidos de Lewis	19
2.5.1.1. Reacción de Aza Diels-Alder	20
2.5.2. Isoeugenol: dienófilo natural y molécula con importancia biológica	21
2.5.2.1. Utilización del isoeugenol como dienófilo en la reacción de aza Diels- Alder	23
2.6. Uso sintético de derivados indólicos como intermedios valiosos en la construcción de policiclos	23
2.6.1. Paulonas	24
2.7. Espiro-oxoindoles: importancia y arquitectura molecular	27
2.7.1. Lactonas espiroanuladas al núcleo del oxoindol	30
2.7.2. Tiazolidinonas espiro-enlazadas, basadas en el esqueleto espiro-C-3-indol	31
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	33
4. HIPÓTESIS DEL TRABAJO	34
5. OBJETIVOS	35
5.1. General	35
5.2. Específicos	35
6. EXPERIMENTAL	36
6.1. Síntesis de las cetiminas 3-(arilimino)-1,3-dihidro-indol-2-ona (1a-d) y aldimina N-(3-indoliden)-2-cianoanilina (2)	37
6.2. Espiroheterociclación de las cetiminas derivadas de la isatina: Generación de nuevas espiro-tetrahidroquinolinas (3a-d)	39
6.3. Utilización del ácido α -mercaptoacético en la generación de nuevos heterociclos espiro-oxoindol (4,5) y tioacetamida (6)	41

6.4. Construcción de nuevas moléculas indólicas C-3-arilaminometil sustituidas y sus respectivas acetamidas	43
6.5. Estudio del proceso de ciclación intramolecular de la indol(amida)amina (<u>7</u>). Intentos de ciclación bajo condiciones ácidas y básicas	45
7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	46
7.1. Obtención de las cetiminas 3-(arilimino)-1,3-dihidro-indol-2-ona (<u>1a-d</u>) y aldimina N-(3-indoliden)-2-cianoanilina (<u>2</u>)	46
7.2. Espiroheterociclación de las cetiminas derivadas de la isatina: Generación de nuevas espiro-indolinontetrahydroquinolinas (<u>3a-d</u>)	52
7.3. Utilización del ácido α -mercaptoacético en la generación de nuevos heterociclos espiro-oxoindol (<u>4,5</u>) y tioacetamida (<u>6</u>)	60
7.4. Construcción de nuevas moléculas indólicas C-3-arilaminometil sustituidas y sus respectivas acetamidas (<u>7-9</u>)	64
7.5. Estudio del proceso de ciclación intramolecular de la N-(2-cianofenil)-N-(3-indolilmetil)amina (<u>7</u>) y su respectiva acetamida (<u>9</u>). Intento de acoplamiento del grupo ciano al fragmento indólico	71
8. CONCLUSIONES	76
BIBLIOGRAFÍA	77
ANEXOS	91

LISTA DE FIGURAS

	Pág
Figura 1. Algunas fuentes naturales de indoles	5
Figura 2. Estructuras de algunos alcaloides indólicos	5
Figura 3. Fitoalexinas producidas por las plantas Crucíferas como mecanismo de defensa	6
Figura 4. Estructuras de las melosatinas A (17), B (18) y C (19)	7
Figura 5. Alcaloides indólicos aislados de fuentes marinas.	8
Figura 6. Alcaloides indólicos aislados de la esponja <i>Smenospongia sp</i>	8
Figura 7. Algunas bases de <i>Schiff</i> de la isatina con propiedades biológicas.	10
Figura 8. Estructura de las oxindol-1-carboxamidas.	11
Figura 9. Amidas derivadas de la triptamina con propiedades antitumorales	14
Figura 10. Estructura de algunos inhibidores conocidos HDAC	15
Figura 11. Estructuras del <i>1H</i> (57) y <i>3H</i> -indol (58)	16
Figura 12. Reactividad de la isatina hacia diferentes sustratos	18
Figura 13. Fusión de anillo de siete miembros por la cara <i>b</i> del anillo indólico, paulona	24
Figura 14. Derivados espiro-oxindol presentes en la naturaleza	28
Figura 15. Potencial químico de las aldiminas y cetiminas del 3-formilindol y de la isatina en la generación de nuevos heterociclos	34
Figura 16. Espectro infrarrojo de la cetimina 3-(2-metilfenilimino)-1,3-dihidro-indol-2-ona 1c	48
Figura 17. Espectro de masas de la cetimina 1d	48
Figura 18. Espectro ¹ H-RMN del compuesto 1a	49
Figura 19. Espectro ¹³ C del compuesto 1a	51
Figura 20. Espectro infrarrojo de la molécula 3a	53
Figura 21. Espectro de masas del compuesto 3a	54
Figura 22. Espectro ¹ H-RMN de la espiro-indolino-tetrahydroquinolina 3c	55
Figura 23. Ampliación de la región del espectro ¹ H-RMN: interacción entre los protones acoplados 3-H, 4-H y 3-Me del compuesto 1c	56
Figura 24. Señales ¹ H-RMN características de la mezcla de isómeros 3b-A y 3b-B	57
Figura 25. Estereoquímica de los isómeros 3b-A y 3b-B	58
Figura 26. Espectros DEPT-135 y ¹³ C-RMN de la espiro indolino-tetrahydroquinolina 3c	59
Figura 27. Espectro infrarrojo de la espiro-indolino-tiazolidinona 4	62
Figura 28. Espectro infrarrojo de la espiro-lactona 5	62
Figura 29. Espectro de masas de la espiro-tiazolidinona 4	63
Figura 30. Espectro ¹ H-RMN de la espiro-lactona 5	63
Figura 31. Espectro de ¹³ C-RMN del espirano 5	64
Figura 32. Espectros infrarrojo de la aldimina 2 y la amina 7 : su comparación visual	66
Figura 33. Espectro de masas de la diacetamida 9	68
Figura 34. Espectro ¹ H-RMN de la amina 7	68
Figura 35. Región del espectro ¹ H-RMN donde acoplan los protones CH ₂ y N-H de la amina 7	69
Figura 36. Espectro ¹ H-RMN de la amida 8	69
Figura 37. Interacción intermolecular tipo puente de hidrógeno entre moléculas de 8	70
Figura 38. Espectro ¹³ C-RMN del 3-(2-cianofenilaminometil)indol 7	70
Figura 39. Estructura y datos DRX de la diamida 9 obtenidos por la técnica de	71

monocristal

Figura 40. Espectro infrarrojo de la 2-aminobenzamida <u>10</u>	73
Figura 41. Fragmentograma de la amida <u>10</u>	74
Figura 42. Espectro infrarrojo de la N-(2-cianofenil)acetamida <u>11</u>	75
Figura 43. Fragmentograma de la amida <u>11</u>	75

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Descubrimiento de la isatina e indol a partir del índigo	3
Esquema 2. Síntesis enzimática del índigo a nivel industrial utilizando el sistema bacteriano <i>E. coli</i>	4
Esquema 3. Mecanismo general para la formación de iminas	9
Esquema 4. Síntesis de iminas de la isatina (36-38) empleando aminoácidos como componentes amínicos	10
Esquema 5. Utilización de la aldimina 41 en la síntesis del alcaloide criptosanguinolentina	11
Esquema 6. Aplicación sintética de las cetiminas de la isatina en la preparación de derivados 3-aril-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i>)-quinazolin-dionas	12
Esquema 7. Generación de β -lactamas presentes en fuentes naturales marinas.	12
Esquema 8. Proceso general para la formación de amidas a partir de derivados de ácidos carboxílicos y aminas	13
Esquema 9. Preparación de una amida indólica antagonista del receptor NK-1	13
Esquema 10. Preparación de indoles C-2 sustituidos vía reacción de metalación	16
Esquema 11. Reactividad del indol hacia la sustitución electrofílica en la posición C-3	16
Esquema 12. Distribución de carga en la sustitución electrofílica en la posición C-2 y C-3 del indol	17
Esquema 13. Mecanismo para la reacción de <i>Vilsmeier-Haack</i> en la preparación del 3-formilindol	17
Esquema 14. Reacción de Diels-Alder: interacción dieno y dienófilo	18
Esquema 15. Efecto del ácido de Lewis sobre la orientación de los orbitales de frontera del Butadieno y el acrilato de metilo	19
Esquema 16. Métodos de obtención de 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, mediante la reacción aza Diels-Alder	20
Esquema 17. Coordinación del ácido de <i>Lewis</i> con el átomo de nitrógeno del azadieno	21
Esquema 18. Generación de tetrahidroquinolinas biológicamente importantes, utilizando aldiminas en la reacción de aza Diels-Alder	21
Esquema 19. Estructuras químicas de los intermedios del eugenol e isoeugenol responsables del stress oxidativo	22
Esquema 20. Generación de sistemas 1,2,3,4-tetrahidroquinólicos vía reacción aza Diels-Alder	23
Esquema 21. Diferentes aproximaciones retro-sintéticas para la generación del núcleo de las paulonas	25
Esquema 22. Síntesis del núcleo azepinoindólico mediante reacción de Heck	26
Esquema 23. Ciclación intramolecular en posición C-2 del indol promovida por PPA	26
Esquema 24. Preparación de sistemas tetracíclicos indólicos a través de ciclación en C-2	27
Esquema 25. Síntesis de espiro-3-oxoindolino[pirrolidinas(piperidinas)] con propiedades anestésicas	28
Esquema 26. Síntesis "one-pot" de derivados espiro-oxoindolino-hidrofuranicos	28

Esquema 27. Síntesis de derivados espiro-oxoindol mediada por radiación de microondas	29
Esquema 28. Espiranos del oxoindol con propiedades anticonvulsionante	30
Esquema 29. Síntesis “one-pot” de sistemas oxoindol- γ -espirolactonas 86	30
Esquema 30. Síntesis de γ -espirolactonas empleando la metodología NHC	30
Esquema 31. Síntesis de sistemas espiro-oxoindol oxacíclicos de cinco y seis miembros por RCM	31
Esquema 32. Mecanismo general para la formación de tiazolidinonas a partir de iminas y ácido α -mercaptoacético	32
Esquema 33. Formación de <i>bis</i> -espirotiazolidinonas mediante reacción de ciclocondensación	32
Esquema 34. Síntesis de las espiro-indolino[tiazolidinonas] asistida por microondas	33
Esquema 35. Obtención de las cetiminas 3-(arilimino)-1,3-dihidro-indol-2-ona (1a-d) y aldimina N-(3-lindoliden)-2-cianoanilina (2)	37
Esquema 36. Obtención de las espiro-tetrahidroquinolinas 2a-d	39
Esquema 37. Empleo del ácido α -mercaptoacético en la síntesis de nuevas moléculas 4-6	41
Esquema 38. Generación nuevas moléculas indólicas C-3-arilaminometil sustituidas y sus respectivas acetamidas	43
Esquema 39. Obtención de la acetamidas 10-11	45
Esquema 40. Posibles configuraciones de las iminas 1	50
Esquema 41. Posible isomerización de la cetimina 1b : estabilización por puente de hidrógeno	50
Esquema 42. Formación de los isómeros 3c-A y 3c-B	58
Esquema 43. Estudio del proceso de ciclación intramolecular de los sustratos 7 y 9	72
Esquema 44. Posible mecanismo del proceso de ruptura de la amina 7 en condiciones ácidas	73
Esquema 45. Posible mecanismo del proceso de ruptura de la diacetamida 9 en condiciones básicas	74

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Bandas de absorción IR características de las iminas 1a-d y 2	47
Tabla 2. Características de las bases de Schiff 1a-d sintetizadas	48
Tabla 3. Datos espectrales de ^1H -RMN de las cetiminas sintetizadas 1a-d	51
Tabla 4. Datos espectrales de ^{13}C -RMN de las cetiminas sintetizadas 1a,c,d	52
Tabla 5. Características de las espiro-indolino-tetrahydroquinolinas sintetizadas 3a-d	54
Tabla 6. Datos espectrales de ^1H -RMN de las espiro-indolino-tetrahydroquinolinas sintetizadas 3a-d	60
Tabla 7. Datos espectrales de ^{13}C -RMN de las espiro-indolino-tetrahydroquinolinas sintetizadas 3a-c	60
Tabla 8. Características de los espiranos 4,5 y tioacetamida 6	61
Tabla 9. Características de las moléculas indólicas 7-9	66
Tabla 10. Bandas de absorción infrarroja de los compuestos 7-9	67
Tabla 11. Datos espectrales de ^{13}C -RMN de las moléculas sintetizadas 7-9	71

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
ANEXOS I. Espectros de Infrarrojo (IR) de los compuestos sintetizados	92
ANEXO I-1A. Espectro de infrarrojo de la cetimina <u>1a</u>	93
ANEXO I-1B. Espectro de infrarrojo de la cetimina <u>1b</u>	93
ANEXO I-1C. Espectro de infrarrojo de la cetimina <u>1c</u>	94
ANEXO I-1D. Espectro de infrarrojo de la cetimina <u>1d</u>	94
ANEXO I-2. Espectro de infrarrojo de la aldimina <u>2</u>	95
ANEXO I-3A. Espectro de infrarrojo de la espirotetrahydroquinolina <u>3a</u>	95
ANEXO I-3B. Espectro de infrarrojo de la espirotetrahydroquinolina <u>3b</u>	96
ANEXO I-3C. Espectro de infrarrojo de la espirotetrahydroquinolina <u>3c</u>	96
ANEXO I-3D. Espectro de infrarrojo de la espirotetrahydroquinolina <u>3d</u>	97
ANEXO I-4. Espectro de infrarrojo de la espirotiazolidinona <u>4</u>	97
ANEXO I-5. Espectro de infrarrojo de la espirolactona <u>5</u>	98
ANEXO I-6. Espectro de infrarrojo de la tioacetamida <u>6</u>	98
ANEXO I-7. Espectro de infrarrojo de la amina <u>7</u>	99
ANEXO I-8. Espectro de infrarrojo de la acetamida <u>8</u>	99
ANEXO I-9. Espectro de infrarrojo de la diacetamida <u>9</u>	100
ANEXO I-10. Espectro de infrarrojo de la amida <u>10</u>	100
ANEXO I-11. Espectro de infrarrojo de la amida <u>11</u>	101
ANEXOS II. Fragmentogramas de los compuestos sintetizados	102
ANEXO II-1A. Fragmentograma de la cetimina <u>1a</u>	103
ANEXO II-1B. Fragmentograma de la cetimina <u>1b</u>	103
ANEXO II-1C. Fragmentograma de la cetimina <u>1c</u>	104
ANEXO II-1D. Fragmentograma de la cetimina <u>1d</u>	104
ANEXO II-2. Fragmentograma de la aldimina <u>2</u>	105
ANEXO II-3A. Fragmentograma de la espirotetrahydroquinolina <u>3a</u>	105
ANEXO II-4. Fragmentograma de la espirotiazolidinona <u>4</u>	106
ANEXO II-5. Fragmentograma de la espirolactona <u>5</u>	106
ANEXO II-6. Fragmentograma de la tioacetamida <u>6</u>	107
ANEXO II-7. Fragmentograma de la amina <u>7</u>	107
ANEXO II-8. Fragmentograma de la acetamida <u>8</u>	108
ANEXO II-9. Fragmentograma de la diacetamida <u>9</u>	108
ANEXO II-10. Fragmentograma de la amida <u>10</u>	109
ANEXO II-11. Fragmentograma de la amida <u>11</u>	109
ANEXOS III . Espectros de RMN de los compuestos sintetizados	110
ANEXO III-1A-1. Espectro de ¹H-RMN de la cetimina <u>1a</u>	111
ANEXO III-1B-1. Espectro de ¹H-RMN de la cetimina <u>1b</u>	111
ANEXO III-1C-1. Espectro de ¹H-RMN de la cetimina <u>1c</u>	112
ANEXO III-1D-1. Espectro de ¹H-RMN de la cetimina <u>1d</u>	112
ANEXO III-3A-1. Espectro de ¹H-RMN de la espirotetrahydroquinolina <u>3a</u>	113
ANEXO III-3B-1. Espectro de ¹H-RMN de la espirotetrahydroquinolina <u>3b</u>	113
ANEXO III-3C-1. Espectro de ¹H-RMN de la espirotetrahydroquinolina <u>3c</u>	114
ANEXO III-3D-1. Espectro de ¹H-RMN de la espirotetrahydroquinolina <u>3d</u>	114

ANEXO III-4-1. Espectro de ^1H -RMN de la espirotiazolidinona <u>4</u>	115
ANEXO III-4-1. Espectro de ^1H -RMN de la espirolactona <u>5</u>	115
ANEXO III-6-1. . Espectro de ^1H -RMN de la tioacetamida <u>6</u>	116
ANEXO III-7-1. . Espectro de ^1H -RMN de la amina <u>7</u>	116
ANEXO III-8-1. . Espectro de ^1H -RMN de la acetamida <u>8</u>	117
ANEXO III-9-1. . Espectro de ^1H -RMN de la diacetamida <u>9</u>	117
ANEXO III-1A-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la cetimina <u>1a</u>	118
ANEXO III-1C-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la cetimina <u>1c</u>	118
ANEXO III-1D-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la cetimina <u>1d</u>	119
ANEXO III-3A-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la espirotetrahydroquinolina <u>3a</u>	119
ANEXO III-3B-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la espirotetrahydroquinolina <u>3b</u>	120
ANEXO III-3C-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la espirotetrahydroquinolina <u>3c</u>	120
ANEXO III-4-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la espirotiazolidinona <u>4</u>	121
ANEXO III-5-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la espirolactona <u>5</u>	121
ANEXO III-6-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la tioacetamida <u>6</u>	122
ANEXO III-7-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la amina <u>7</u>	122
ANEXO III-8-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la acetamida <u>8</u>	123
ANEXO III-9-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la diacetamida <u>9</u>	123

LISTA DE ABREVIATURAS

AcOEt: Acetato de etilo

BuLi: Butil litio

c: Cuartete

°C: Grados Celsius

CC: Cromatografía en Columna

CCF: Cromatografía en Capa Fina

CG-MS: Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas.

¹³C RMN: Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13

d: Doblete

Da: Dalton

DA: reacción de Diels-Alder

dc: Doblete de cuartetos

dd: Doble doblete

DEPT: "Distortionless Enhancement by Polarization Transfer"

DMF: Dimetilformamida

DRX: Difracción de rayos X

EM: Espectrometría de Masas

HOMO: "Highest Occupied Molecular Orbital"

¹H RMN: Resonancia Magnética Nuclear de Protón

Hz: Hertz

IR: Espectroscopia Infrarroja

J: Constante de acoplamiento

LUMO: "Lowest Unoccupied Molecular Orbital"

m: Multiplete

Me: Metilo (CH₃)

mL: Mililitros

m/z: Relación masa/carga

OMe: Metoxi (OCH₃)

Pf: Punto de fusión.

Ph: Fenilo (C₆H₆).

P.M: Peso Molecular

PPA: Ácido polifosfórico

ppm: Partes por millón

R_f: Factor de Retención en CCF

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

s: Singulete

t: Triplete

TFA: Ácido trifluoroacético

THF: Tetrahidrofurano

t_R: Tiempo de Retención en EM

p-TsOH: Ácido *para*-tolúensulfónico

Vib. T: Vibración de tensión

δ: Desplazamiento químico

INTRODUCCIÓN

A menudo la extracción de cortezas, raíces, hojas, frutos y bayas de las plantas produce sustancias de carácter básico que contienen nitrógeno llamadas alcaloides, los cuales poseen un amplio y variado espectro de actividades biológicas. Entre los sorprendentes efectos fisiológicos que producen la mayoría de los alcaloides, se puede nombrar en primer lugar, la estimulación del sistema nervioso central. Además ciertos alcaloides actúan como analgésicos, como agentes antitumorales y antifúngicos.

Los heterociclos que incorporan en sus estructuras el núcleo indólico son quizás los compuestos más diversamente distribuidos en la naturaleza. Por tal razón, el interés científico hacia los derivados indólicos siempre ha sido constante y notable, debido a sus aplicaciones prácticas en la industria, la medicina y la agricultura. Por eso, los derivados del indol son los más estudiados de los heterociclos nitrogenados. Gracias a las diversas actividades farmacológicas que exhiben estos derivados, la investigación científica en los indoles ha sido y continúa siendo una de las áreas más activas de la química orgánica y heterocíclica.

Las moléculas indólicas son abundantes en la naturaleza. Hasta ahora, se han descrito alrededor de 1500 alcaloides indólicos, cuyas estructuras varían ampliamente, desde los indoles simples (gramina o triptamina) hasta los indoles terpénicos con la arquitectura compleja (vinblastina, vincristina, *etc.*).

Los heterociclos que contienen nitrógeno se encuentran frecuentemente en estructuras privilegiadas (farmacóforos), pero su incorporación, algunas veces, involucra problemas especiales (múltiples etapas, falta de generalidad, preparación de precursores acíclicos, *etc.*). Por tal razón, el desarrollo de estrategias sintéticas nuevas, rápidas y limpias enfocadas hacia librerías de tales compuestos es de especial interés en la química orgánica y medicinal.

Durante las últimas cuatro décadas se ha propuesto un gran número de métodos efectivos de síntesis para estas moléculas. A pesar del desarrollo exitoso de la química del indol, hoy en día existe una necesidad creciente de nuevos métodos económicos para la creación de este tipo de heterociclos que pueden aportar, sustancialmente, en la búsqueda de nuevas moléculas bioactivas.

En este sentido, en el LQOBio se asumió la tarea de realizar transformaciones químicas de los sustratos sencillos y económicos, 3-formilindol e isatina, los cuales son ampliamente utilizados como materiales de partida en la síntesis de nuevas moléculas

indólicas, para la generación de nuevas estructuras heterocíclicas potencialmente activas vía reacciones de iminización, reducción, condensación, y cicloadición.

La metodología empleada en nuestra investigación se basó en las aplicaciones prácticas que suministran las bases de *Schiff*, como intermedios estratégicos para la generación de diversas especies químicas. La utilidad dada a estas iminas, permitió la síntesis de derivados N-amino(amido)-C-3-indólicos, así como a sistemas 2-oxoindólicos espiro-C-3-sustituídos, tales como 4-tiazolidinonas y 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas, gracias a las bondades sintéticas de la cicloadición [4+2] aza Diels-Alder.

Nuestra investigación, en primer lugar, pretende aportar al desarrollo de la química del indol y a la belleza de la síntesis orgánica, gracias a la generación de las nuevas moléculas que aquí se describen, así como ampliar la experiencia sintética y biológica que el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular ha venido adquiriendo desde su creación.

La investigación realizada contaba con el apoyo intelectual y financiero por parte del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio), que participa activamente en el proyecto CENIVAM (Centro Nacional de Investigaciones para la Agroindustrialización de Especies Vegetales Aromáticas y Medicinales Tropicales), el cual financió de forma directa este proyecto, a través de los recursos de COLCIENCIAS (contrato No.432-2004).

2. ESTADO DEL ARTE

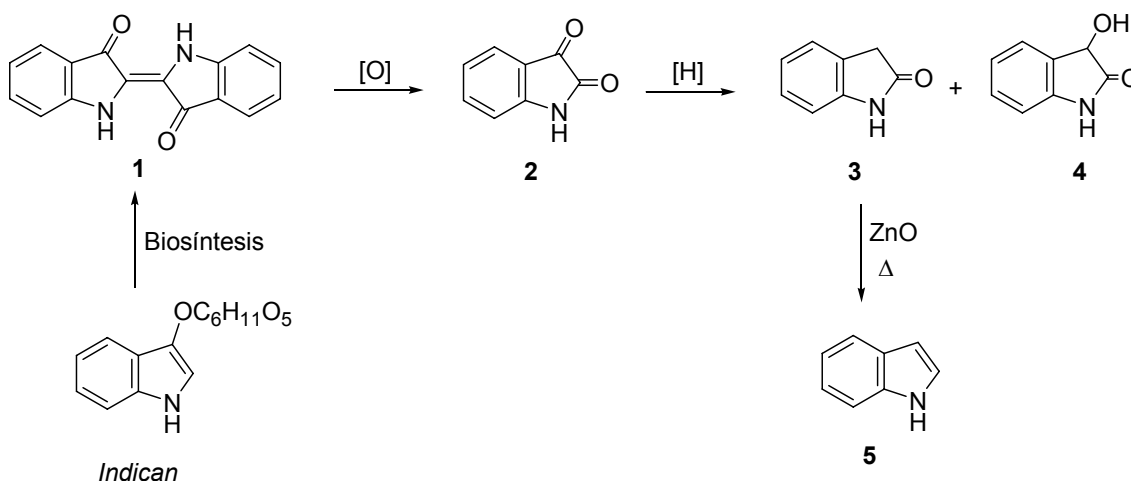
“INDOLES, MOLÉCULAS PRIVILEGIADAS EN LA BÚSQUEDA DE NUEVOS AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS”

2.1. Aspecto histórico: descubrimiento del indol y su ocurrencia en el mundo de los seres vivos

El indol y los alquilindoles simples, por lo general, aparecen como cristales sólidos coloreados con un rango de olores como el del naftaleno, en el caso de los indoles simples, hasta fétidos, como en el caso del 3-metilindol. Muchos indoles simples están disponibles comercialmente y todos ellos son producidos por la síntesis orgánica: el indol, por ejemplo, es producido a altas temperaturas en fase vapor por ciclación-deshidrogenación de la 2-etilanilina. Algunos indoles son bastante estables al ambiente, con excepción de aquellos que llevan un simple grupo alquilo en la posición C-2, el 2-metilindol se autooxida fácilmente aún en un recipiente oscuro.

El desarrollo químico del indol y sus derivados comenzó con el estudio estructural de un producto natural, el índigo (1) [*bis*-(3-oxo-2-indolinilideno)] que se usaba como un colorante violeta-azul, aislado de la planta *Indigofera tinctoria* L (India) [1]. En el año 1886 el químico alemán Baeyer y su alumno Knop realizaron una reacción de oxidación con “este tinte” que condujo a la isatina (2,3-indolindiona) (2), cuya reducción llevó a la formación de dos productos: el oxindol (2-indolinona) (3) y el dioxi-indol (3-hidroxi-indolin-2-ona) (4). El mismo indol (5) fue detectado y aislado vía el proceso reductivo de la destilación del oxindol (3) [2] (Esquema 1).

Esquema 1. Descubrimiento de la isatina e indol a partir del índigo

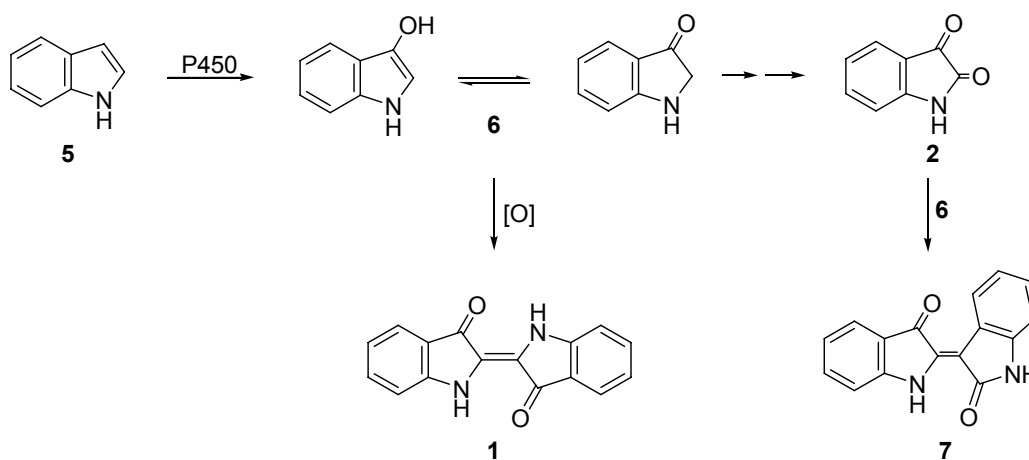


El trabajo fue continuado por Baeyer y Emmerling, quienes propusieron el mismo año (1886) la fórmula que generalmente es aceptada hoy día. Es interesante mencionar que el propio índigo se biosintetiza en las hojas de la planta a partir del β -D-O-glucosido del 3-hidroxi-indol bajo acción de las enzimas y oxígeno del aire.

El índigo es considerado el colorante más antiguo, debido a sus usos en tiempos ancestrales. La primera síntesis química del índigo en 1878 y el primer proceso comercial en 1890, ocasionó el reemplazo del índigo de fuentes naturales por aquel proveniente de la síntesis industrial [3].

Recientemente, se han utilizado sistemas bacterianos para la producción de índigo e isatina a partir del indol. Se ha demostrado que las enzimas del citocromo humano P450 expresado en la bacteria *E. coli* puede oxidar el indol (**5**) en el índigo (**1**) y en la indirubina (**7**) (Esquema 2) [4]. Este sistema es comercialmente utilizado gracias a la transformación bacteriana del indol a índigo catalizada por la naftaleno (di)oxigenasa [5].

Esquema 2. Síntesis enzimática del índigo a nivel industrial utilizando el sistema bacteriano *E. coli*



El proceso se inicia con la conversión del indol a indoxil (**6**), el cual se oxida espontáneamente para generar el índigo (**1**). Un pigmento rosado, la indirubina (**7**), es comúnmente un subproducto, generado por la reacción del indoxil con la isatina. La enzima isatina hidrolasa es coexpresada en el sistema bacteriano para controlar el nivel de isatina y así reducir la concentración de indirubina en las preparaciones del índigo industriales [6].

Los derivados del indol frecuentemente se encuentran esparcidos en muchos productos naturales. El propio indol se ha obtenido del material vegetal, normalmente en cantidades pequeñas. Estos hechos sugieren que la presencia del indol es, en varios casos, resultado de fragmentaciones de sus derivados. Sin embargo, el indol se ha obtenido con buenos rendimientos de varias plantas (*Robinia pseudacacia*, los jazmines, ciertas plantas cítricas, y las lozanías anaranjadas) (Figura 1). El

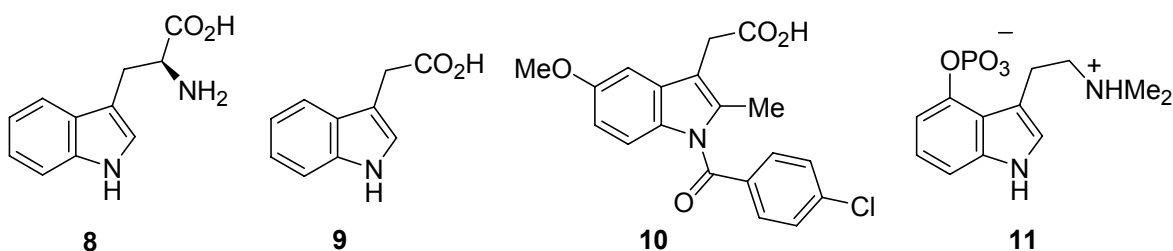
procedimiento usual es extraer las lozanas repetidamente con un disolvente apropiado, seguida por destilación del extracto.

Figura 1. Algunas fuentes naturales de indoles: (a) acacias (*Robinia pseudacacia*) y (b) jazmines (*Jasminum officinale*)



En el año 1930 se descubrió el α -aminoácido esencial L-triptófano (**8**), que es un precursor biosintético de una gran variedad de triptaminas y otros metabolitos que contienen el anillo de indol en hombres y animales [7]. También, de gran importancia, el ácido β -indolilacético (**9**) es un compuesto primordial y necesario para el crecimiento de las plantas. La estructura parecida la tiene un fármaco valioso, la indometacina (**10**), el cual es usado en el tratamiento de la artritis (Figura 2). Además de estos compuestos existe un gran número de derivados indólicos, los cuales poseen potentes efectos fisiológicos, tal como la psilocibina (**11**), encontrado en un hongo alucinógeno (*Psilocybe cubensis*) de América Central.

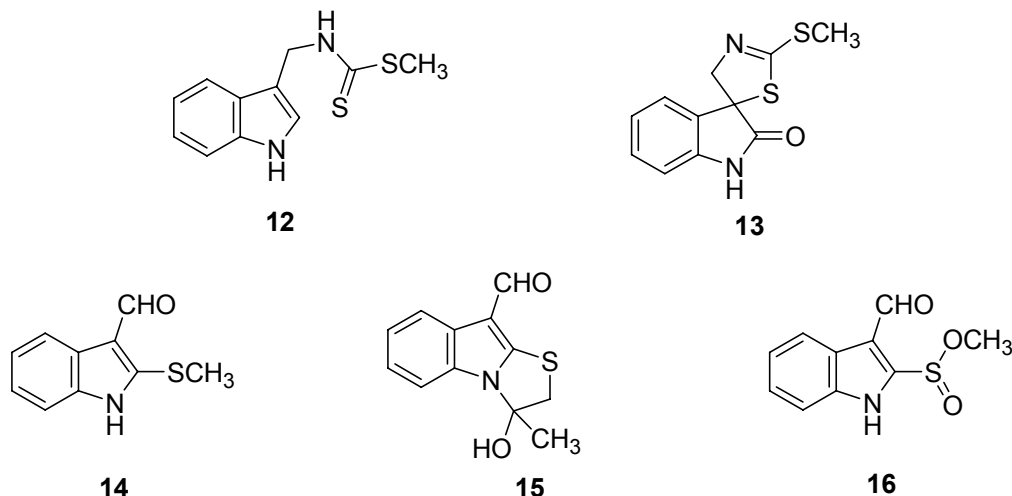
Figura 2. Estructuras de algunos alcaloides indólicos: L-triptófano (**8**), ácido β -indolilacético (**9**), indometacina (**10**) y la psilocibina (**11**)



Las plantas, después de exponerse a microorganismos, producen compuestos antimicrobacterianos llamados fitoalexinas. La acumulación de estas últimas, se considera uno de los más importantes mecanismos de defensa de las plantas [8]. Las plantas *Crucíferas* son cultivadas alrededor del mundo e incluyen importantes vegetales tales como repollo, brócoli, coliflor, mostaza, rábano, rábano japonés y repollo chino, entre otras. Las fitoalexinas producidas por estas plantas han resultado ser compuestos del indol o relacionados, los cuales contienen uno o dos átomos de azufre. Recientes estudios de rutas biosintéticas han revelado que la fitoalexina crucífera brassinina (**12**) es sintetizada a partir del L-triptófano (**8**) con la incorporación de un átomo de azufre de la L-cisteína y otro como un grupo tiometil de la L-metionina (Figura 3). La espirofitoalexina (**13**), conocida como espirobrassinina, es biosintetizada a partir de la

molécula (**12**). Sin embargo, no es claro cómo se biosintetizan las fitoalexinas que contienen solo un átomo de azufre, tales como brasicanal A (**14**), B (**15**), y C (**16**).

Figura 3. Fitoalexinas producidas por las plantas Crucíferas como mecanismo de defensa: brasinina (**12**), espirofitoalexina (**13**), brasicanal A (**14**), brasicanal B (**15**) y brasicanal C (**16**)



Como miembro representativo de los derivados indólicos, la isatina, un producto natural encontrado en un número de plantas incluyendo aquellas del género *Isatis*, es un compuesto heterocíclico versátil presente en tejidos mamarios y fluidos corporales [9].

La isatina (2,3-indolindiona), inicialmente descubierta en la orina normal humana, ha sido ampliamente identificada como un agente farmacológico con diferente comportamiento *in vivo* e *in vitro*. También ha sido detectada como un derivado metabólico de la adrenalina [10]. Su distribución es distinta y discontinua en el cerebro y otros tejidos; la más alta concentración [0.1 µg/g o (1 µM)] en el cerebro, es encontrada en el hipocampo y cerebelo. La isatina actúa como modulador de diferentes procesos bioquímicos y ha sido sujeto de discusión en la pasada década.

Este compuesto endógeno fue aislado en 1988 y ha sido reportada su amplia gama de actividades en el sistema nervioso central. La isatina es la sustancia biológicamente activa, producida por una cepa de bacterias (*Alteromona sp*) que habitan en la superficie de los embriones de camarón *Cardigan*, sustancia que los protege del hongo patógeno *Lagenidium callinectes* [11].

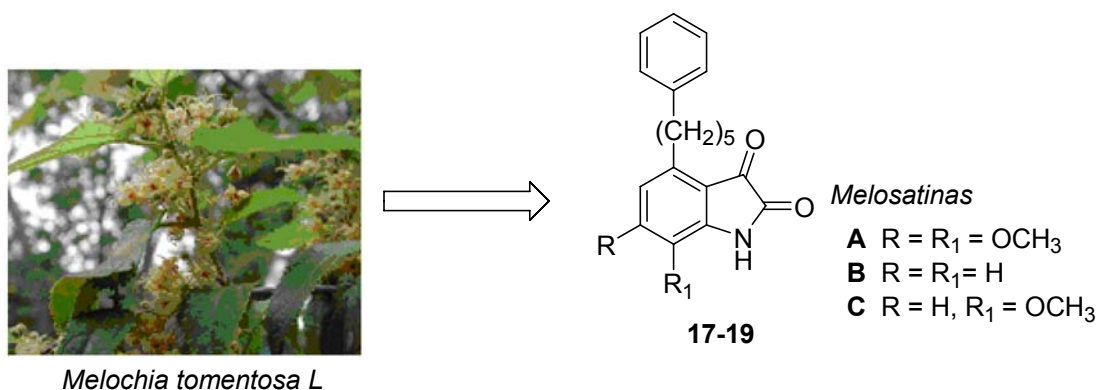
En modelos con ratas, se demostró que el estrés puede causar un incremento de los niveles de isatina en el cerebro, corazón, plasma sanguíneo y también incrementa la producción urinaria de isatina. La administración de isatina *in vivo* causa efectos de comportamiento dosis-dependiente, incluyendo ansiedad a bajas dosis (10-20 mg /kg) y sedación a dosis más altas (80-200 mg/kg) [12]. Esto sugiere que en estos efectos tan diversos se involucran diferentes mecanismos bioquímicos.

Varios derivados de la isatina son conocidos por poseer un rango de propiedades farmacológicas [13-15]. Recientemente, se ha reportado la inhibición de la enzima

carboxilesterasa por isatinas sustituidas, lo cual representa un paso significativo en la medicina, ya que este tipo de enzimas hidrolizan fármacos de uso clínico (demerol, lidocaina, capecetamina) lo que conlleva a cambios en la biodistribución y la vida media de estos fármacos [16].

Como se mencionó anteriormente, la naturaleza proporciona alcaloides isatínicos con propiedades fisiológicas importantes. Entre ellos, se encuentran las melosatinas, aislados de la planta *Melochia tomentosa* L. (Sterculiaceae) [17]. De esta fuente vegetal se han aislado la melosatina A (**17**), melosatina B (**18**) y la melosatina C (**19**) (Figura 4).

Figura 4. Estructuras de las melosatinas A (**17**), B (**18**) y C (**19**) aisladas de la planta *Melochia tomentosa* L



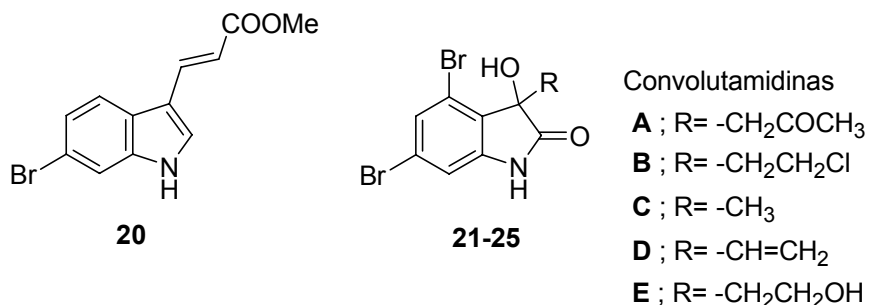
Las melosatinas A (**17**) y B (**18**) son alcaloides de color amarillo que adquieren coloración verde-azulado al reaccionar con ácido sulfúrico, un comportamiento típico de las isatinas. Estos alcaloides han sido sujeto de investigación e interés en la química orgánica, debido a la multitud de reacciones que pueden sufrir. Así, la melosatina A (**17**) participa en reacciones de expansión del anillo para formar otro tipo importante de estructuras tales como la quinolina (reacción de Pfitzinger).

Más de 1000 alcaloides con el esqueleto del indol han sido reportados como metabolitos de microorganismos [18]. Un tercio de estos compuestos son péptidos con masas mayores de 600 Da, en los cuales el indol es derivado del triptófano. La variedad estructural de los dos tercios restantes es enorme, y sus actividades biológicas han mostrado un amplio rango, incluyendo antimicrobiana, antiviral, citotóxica, insecticida, antitrombótica e inhibición enzimática es una lista de algunas de ellas.

Los organismos marinos se encuentran entre las fuentes más promisorias de una amplia variedad de moléculas biológicamente activas [19]. En la pasada década, un gran número de productos naturales marinos indólicos fueron aislados. Así, el alcaloide indólico - (*E*)-3-(6-bromo-3-indolil)-3-propenoato de metilo (**20**) fue extraído de la esponja marina *Mycale adhaerens*; esta molécula es un importante metabolito presente en varias esponjas [20,21] (Figura 5). También, las convolutamidinas A-E (**21-25**) aisladas del briozoo marino *Amathia convoluta* por Kamano *et al.* son miembros de una familia de alcaloides oxindólicos, los cuales poseen un esqueleto común 4,6-dibromo-3-hidroxioindol [22,23]. Cada convolutamidina difiere en su cadena lateral ubicada en la posición C-3. Las convolutamidinas A (**21**) y B (**22**) inducen la aparición de

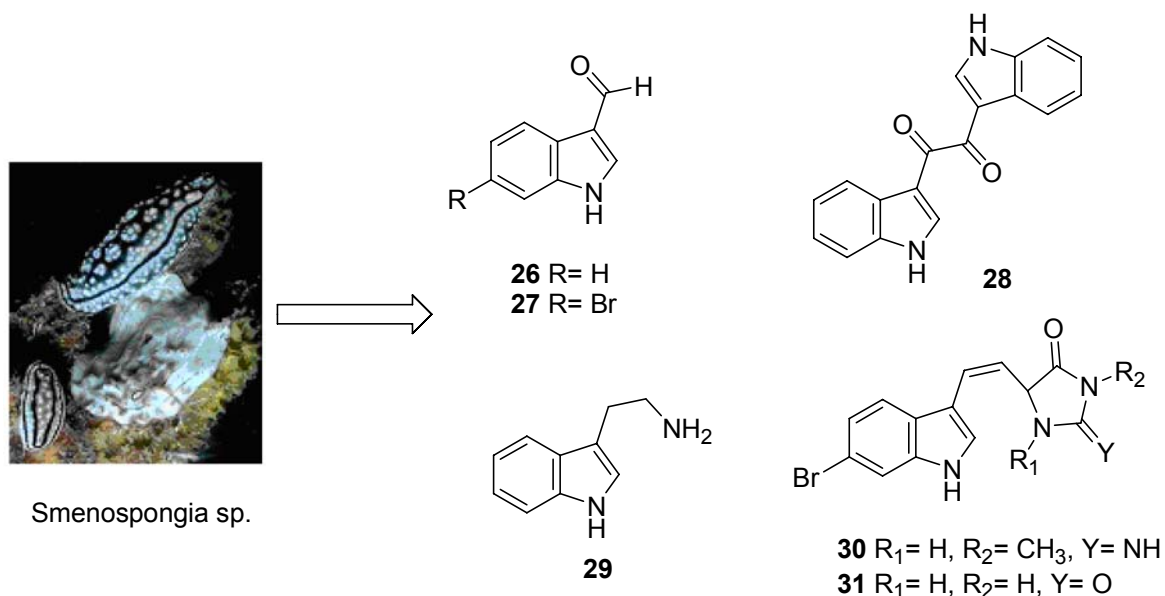
características particulares, asociadas con células normalmente diferenciadas, en líneas de célula de tumor HL-60 [24]. Los posibles efectos biológicos de las otras convolutamidinas C-E (**23-25**) no han sido evaluados debido a la escasez de tales derivados.

Figura 5. Alcaloides indólicos aislados de fuentes marinas



De igual manera, los alcaloides indólicos simples indol-3-carbaldehído (**26**) y 6-bromo-3-carbaldehído (**27**), el dímero bisindol (**28**), la triptamina (**29**), así como las aplisinopsinas (**30** y **31**) han sido aislados de la esponja *Smenospongia sp* [25] (Figura 6).

Figura 6. Alcaloides indólicos aislados de la esponja *Smenospongia sp*



2.2. Derivados sintéticos del indol y la isatina: importancia química y biomédica

Basados en la espléndida arquitectura molecular brindada por la naturaleza, el interés científico hacia la construcción mediante síntesis orgánica de estos sistemas o sus análogos, es de gran importancia debido a la multitud de actividades biológicas que, en principio, pueden presentar. Debido a que en este trabajo de investigación se utiliza a

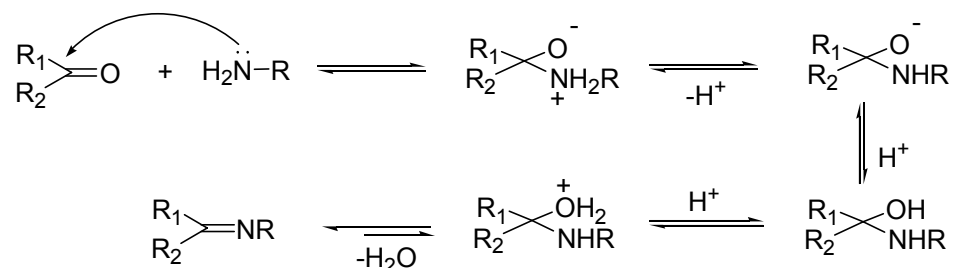
las iminas y amidas derivadas de la isatina y del indol, a continuación se da un breve bosquejo sobre la utilidad de estos compuestos.

2.2.1. Iminas: Sustratos versátiles en la construcción de heterociclos

Hace casi siglo y medio Hugo Schiff (1834-1915), discípulo del profesor Friedrich Wöhler, uno de los fundadores de la química orgánica moderna, describió por primera vez la reacción entre las aminas primarias y los compuestos carbonílicos; esta reacción dio productos con un doble enlace C=N, las iminas o azometinas o de manera más general, las bases de Schiff [26]. Estos productos de reacción han encontrado muchas aplicaciones útiles en la química orgánica, en la agroindustria y en la medicina a través de la síntesis de heterociclos nitrogenados y, por ende, de alcaloides y un gran número de fármacos.

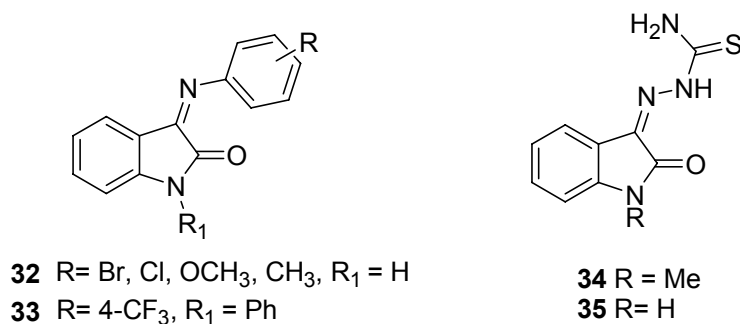
El mecanismo de esta reacción ya ha sido establecido [27]. La reacción consiste en el ataque nucleofílico del nitrógeno de la amina sobre el átomo de carbono con hibridación sp^2 del grupo carbonílico y posterior eliminación de una molécula de agua (Esquema 3). Esta condensación puede ser catalizada por ácidos, desplazando así el equilibrio hacia el producto final.

Esquema 3. Mecanismo general para la formación de iminas



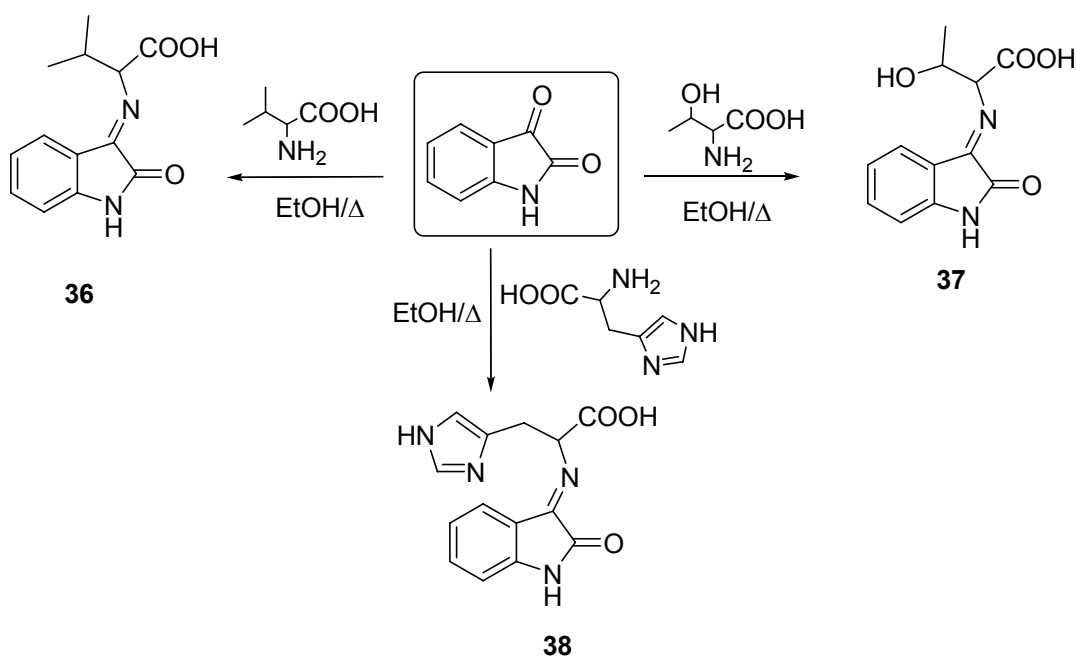
Gracias a este tipo de reacción, se han diseñado diferentes rutas de obtención de agentes medicinales que involucran los núcleos de indol e isatina [28]. Diferentes cetiminas derivadas del núcleo isatínico han sido catalogados como agentes promisorios debidos a sus amplias actividades, tales como antipirética, anestésica, antiinflamatoria [29], antibacteriana y antifúngica [30]. Así, se ha reportado la síntesis de bases de Schiff de la isatina (**32**), las cuales presentaron actividad significativa anticonvulsinante [31] (Figura 7). La 3-arilimino-2-indolona (**33**), ha sido reportada como antagonista con alta afinidad al receptor galanina GAL₃ [32]. De igual manera, otros derivados de la isatina tales como las tiosemicarbazonas poseen propiedades otros derivados de la isatina han sido encontrados como potentes agentes antivirales. La metisazona (**34**) es el agente quimioproláctico contra el *pox-virus*, y el agente IBT (**35**) actúa como un inhibidor del virus *Vaccinia* [33]. El descubrimiento de esta última estructura ha sido relevante, a causa del uso potencial de este tipo de virus como arma de destrucción del bioterrorismo.

Figura 7. Algunas bases de Schiff de la isatina con propiedades biológicas



Existe un interés significativo en la preparación de los derivados 2-oxoindólicos con propiedad inhibitoria CDK, ya que pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades generadas por la hiperactividad de estas quinasas, tales como el cáncer y psoriasis [34]. Abadi *et al.* han reportado la síntesis de las iminas de isatina (**36-38**), mediante reacción de condensación de la isatina con los α -aminoácidos valina, treonina e histidina [35] (Esquema 4). Las reacciones se realizaron bajo condiciones neutras y empleando etanol anhidro como disolvente. Los derivados de la histidina mostraron mejores propiedades inhibitorias.

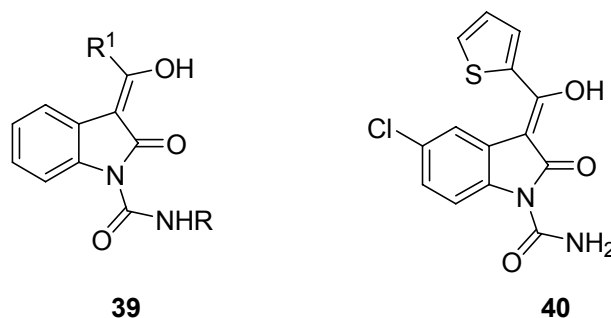
Esquema 4. Síntesis de iminas de la isatina (**36-38**) empleando aminoácidos como componentes amínicos



Una variedad de oxoindoles y 3-hidroximetilenoindoles han sido identificados como metabolitos de indoles biológicamente activos [36]. Los oxoindoles antireumáticos constituyen una nueva clase de fármacos para el tratamiento de artritis [37]. Así, se ha reportado la síntesis de derivados de oxindol-1-carboxamidas (**39**) como una nueva

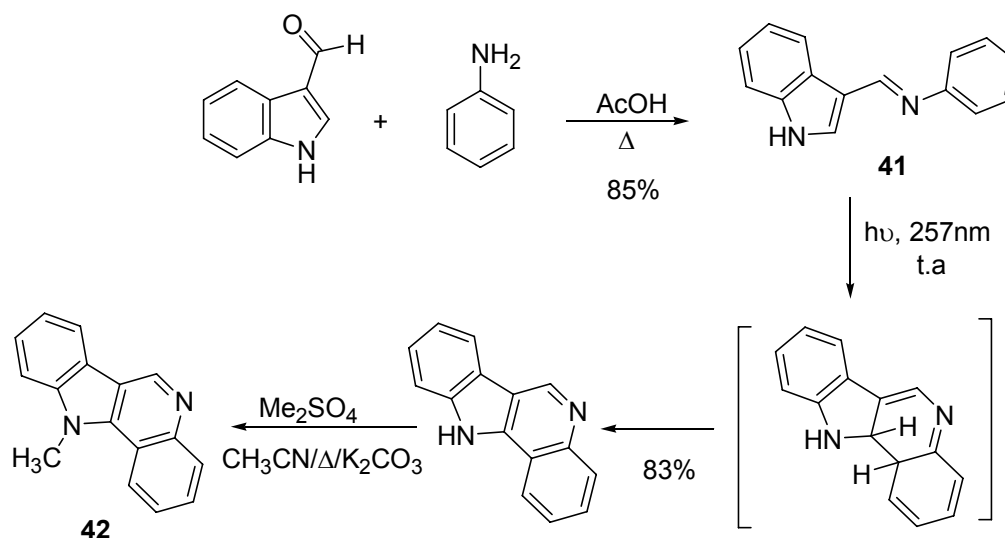
clase de agentes analgésicos, antiinflamatorios y antiartríticos [38]. El miembro más representativo de esta familia es el tenidap (**40**), el cual es un inhibidor 5-lipoxigenasa y ciclooxigenasa [39] (Figura 8).

Figura 8. Estructura de las oxindol-1-carboxamidas



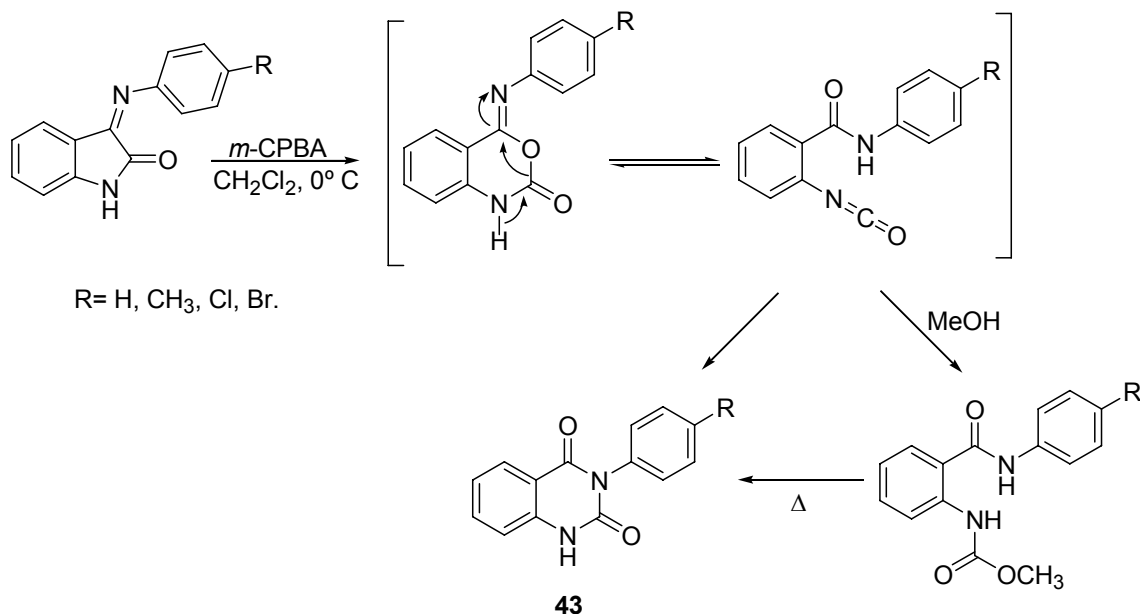
Las aldiminas derivadas del indol-3-carbaldehído han servido como intermedios interesantes para la construcción de heterociclos encontrados en las fuentes naturales [40]. La aldimina (**41**), obtenida con un 85% de rendimiento, ha sido utilizada en una reacción de ciclación fotoquímica para generar el alcaloide criptosanguinolentina (**42**), un importante miembro de la familia de heterociclos indoloquinolínicos (Esquema 5).

Esquema 5. Utilización de la aldimina **41** en la síntesis del alcaloide criptosanguinolentina



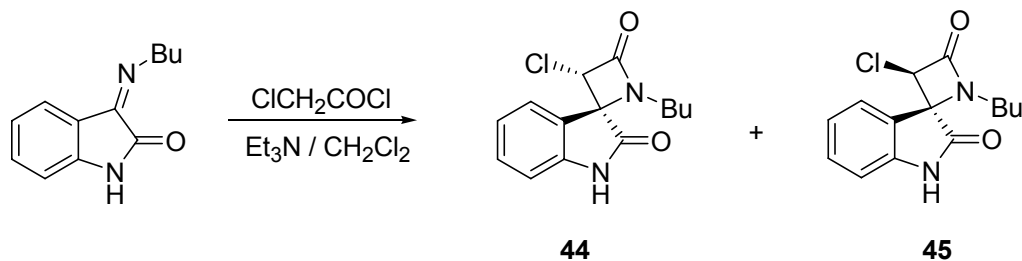
La utilidad sintética de las cetiminas derivadas de la isatina se pone en evidencia por las múltiples reacciones que permiten, a partir de estas, generar importantes sistemas heterocíclicos. Así, se ha reportado la preparación de derivados 3-aryl-2,4(1*H*,3*H*)-quinazolin-dionas (**43**) mediante oxidación de las cetiminas con ácido *m*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) [41] (Esquema 6).

Esquema 6. Aplicación sintética de las cetiminas de la isatina en la preparación de derivados 3-aril-2,4(1*H*,3*H*)-quinazolin-dionas



Moléculas espiránicas oxoindólicas derivadas de las cetiminas correspondientes, han sido útiles como materiales de partida para la construcción de sistemas heterocíclicos presentes en varios productos naturales. Así, Weinreb *et al.* han descrito la síntesis de β-lactamas espirocíclicas, las cuales son fragmentos presentes en las chartellinas, miembros de un pequeño grupo de alcaloides indólicos altamente halogenados producidos por el briozoo *Chartella papyracea* [42]. La reacción está caracterizada por la cicloadición lenta de las cetiminas con cloroceteno, el cual es generado *in situ* del cloruro del cloroacetilo y trietilamina, generando de esta manera una mezcla estereoisomérica de α-cloro-β-lactamas (**44** y **45**) (relación 3:1) (Esquema 7).

Esquema 7. Generación de β-lactamas presentes en fuentes naturales marinas



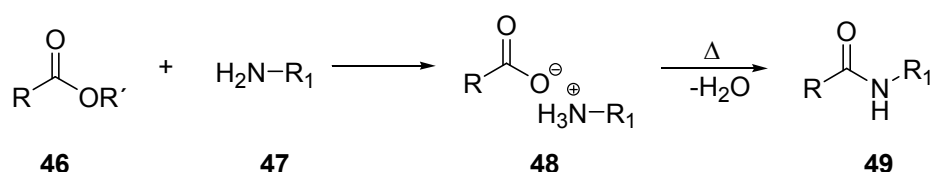
2.3. AMIDAS CON EL FRAGMENTO 3-INDOLIL: Preparación e importancia.

La acilación de aminas es un proceso fundamental en química orgánica. Debido al carácter básico y nucleofílico de las aminas, éstas pueden ser “bloqueadas” con un grupo protector durante una síntesis de varias etapas; así, por ejemplo, en la síntesis de

diversas moléculas biológicas tales como aminoácidos, péptidos, glicopéptidos, aminoglicósidos, β -lactamas, nucleósidos y alcaloides [43].

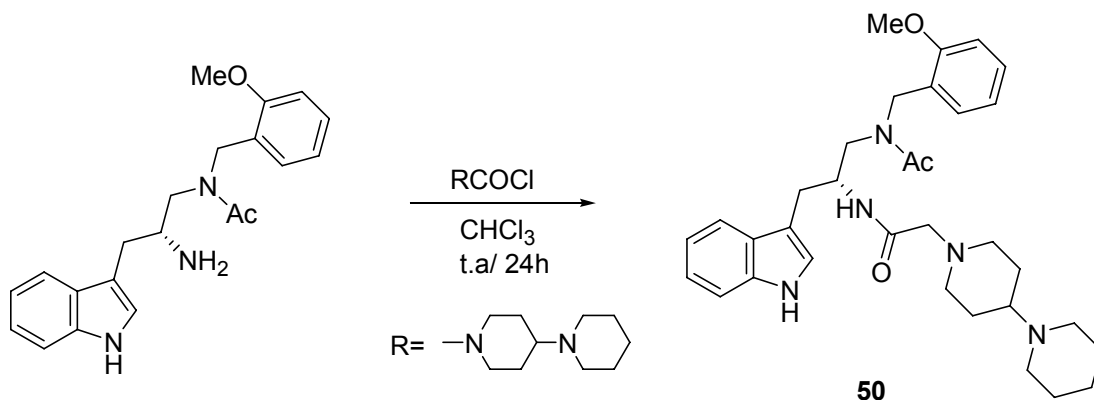
Una gran cantidad de procedimientos para la formación de amidas derivadas de ácidos carboxílicos se encuentran reportados en la literatura. Los más extensamente usados emplean cloruros de ácidos carboxílicos o sus anhídridos como electrófilos, los cuales reaccionan con amoniaco o aminas en presencia de una base como el hidróxido de sodio, para dar la amida respectiva. La formación de estas amidas ocurre en un proceso de dos etapas. La primera etapa es una reacción ácido-base, en la cual el agente acilante (**46**) y la amina (**47**) se combinan para formar un carboxilato amónico (**48**). Posterior calentamiento de la sal promueve la deshidratación, conduciendo a la formación de la amida (**49**) (Esquema 8).

Esquema 8. Proceso general para la formación de amidas a partir de derivados de ácidos carboxílicos y aminas



Diferentes clases de amidas con el núcleo de indol han sido sintetizadas y evaluadas sus propiedades biológicas [44-46]. Se ha reportado la síntesis del compuesto **50**, el cual está bajo evaluación clínica como un potente antagonista del receptor NK-1 [47] (Esquema 9). La reacción de acilación se realizó empleando el correspondiente cloruro de ácido y cloroformo como disolvente.

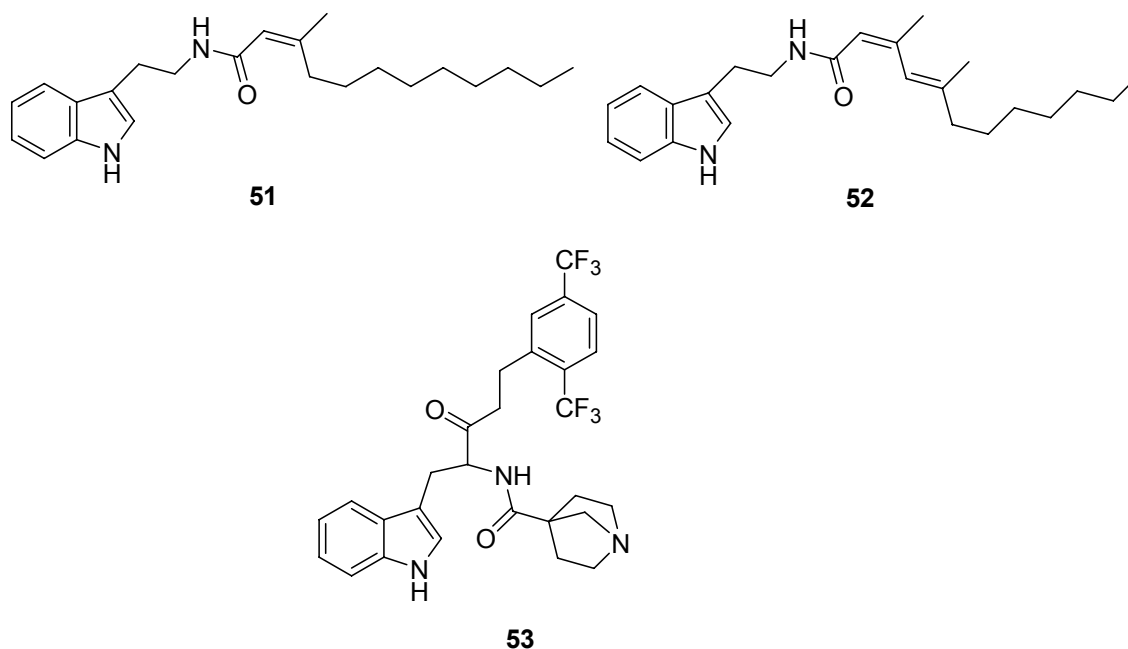
Esquema 9. Preparación de una amida indólica antagonista del receptor NK-1



Las amidas isómeras *E* y *Z* con fragmentos de espermidina y tiramina, del ácido 3-metildodeca-2-énico, aislados de corales del género *Sinularia*, mostraron una remarcable actividad cardiotónica y propiedad antibacteriana frente a la *Pseudomonas aeruginosa* [48]. Reyes *et al.* también han reportado el aislamiento de dos nuevos alcaloides indólicos de los corales *Euricella* [49]. Las dos moléculas (**51**) y (**52**) exhiben las

propiedades antitumorales (Figura 9). De igual forma, la amida (**53**) L-737,488, ha mostrado ser antagonista del receptor NK-1 [50].

Figura 9. Amidas derivadas de la triptamina con propiedades antitumorales

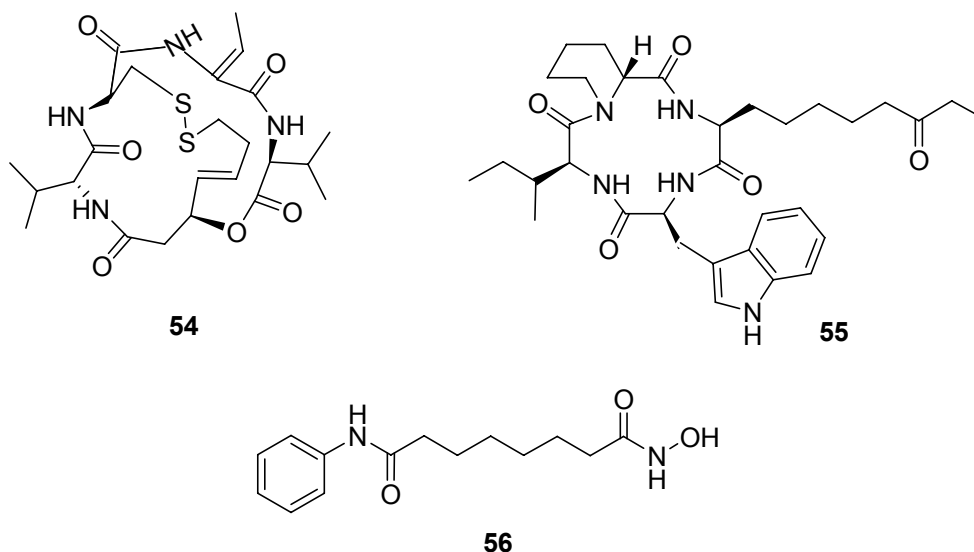


La acetilación reversible de grupos ϵ -amino de residuos de lisina agrupados cerca de amino terminales de histidonas nucleosomales por histidona deacetilasas (HDACs) e histidonas acetil transferasas (HATs) tiene un influencia significativa sobre la superestructura de la cromatina y sobre las interacciones del ADN con los reguladores transcripcionales [51]. Las modificaciones de los niveles de acetilación de histidonas y sus consecuencias han recibido enorme interés en años recientes, e incremento de evidencia soporta la importancia para las funciones celulares básicas tales como la replicación del ADN, transcripción, diferenciación y apoptosis.

La acetilación excesiva de histidona emergiendo de mutaciones HAT o reclutamiento anormal de HDACs ha sido correlacionada con carcinogénesis. Por lo tanto, se ha propuesto a las HDACs como potenciales blancos para el desarrollo de “pequeñas moléculas” que puedan actuar como agentes anticancerígenos.

Una variedad de compuestos tanto naturales como el compuesto FK228 (**54**), trapoxin (**55**) y sintéticos, SAHA (**56**) han sido reportados como inhibidores HDAC, además de presentar actividad antitumoral [52] (Figura 10).

Figura 10. Estructura de algunos inhibidores conocidos HDAC



Las tioacetamidas están emergiendo como una posible solución, ya que es conocido que pueden inhibir las HDACs gracias a la presencia del grupo tiol, el cual puede coordinar con el ion cinc presente en el sitio activo de estas enzimas, dando como resultado la inhibición.

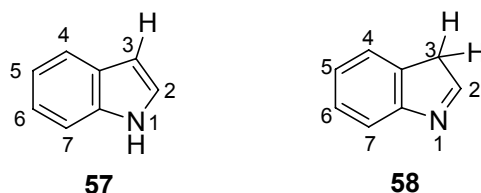
2.4. REACTIVIDAD QUÍMICA

En años recientes, la química de indoles ha recibido especial atención debido a sus aplicaciones para propósitos analíticos y sintéticos [53-58]. Por tal razón y debido a que un gran número de sus derivados constituyen unidades básicas en productos naturales y sustancias biológicamente activas, la síntesis y reacciones de indoles han sido extensamente estudiadas [59-66]. Razón por la cual ha sido catalogado como una estructura privilegiada [67]. Por lo tanto, el entendimiento de la estructura del núcleo indólico permite predecir su reactividad química hacia diferentes sustratos y su comportamiento en roles biológicos.

El indol es una molécula heteroaromática plana con un anillo bencénico fusionado por la cara *b* al anillo del pirrol, es decir, es un derivado de benceno[*b*]pirrol. Debido a la deslocalización del par de electrones del átomo de nitrógeno dentro del sistema π , el indol es una base débil, razón por la cual este heterociclo se clasifica como un sistema π -excedente.

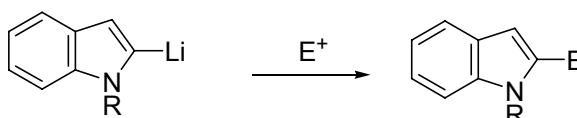
Para todos los propósitos prácticos, el indol existe enteramente en la forma 1*H*-indol (**57**) y 3*H*-indol (indolenina) (**58**) (Figura 11). La forma (**58**) se ha generado en solución, encontrándose que tautomeriza a la forma (**57**) alrededor de 100 s a temperatura ambiente.

Figura 11. Estructuras del 1*H* (**57**) y 3*H*-indol (**58**)



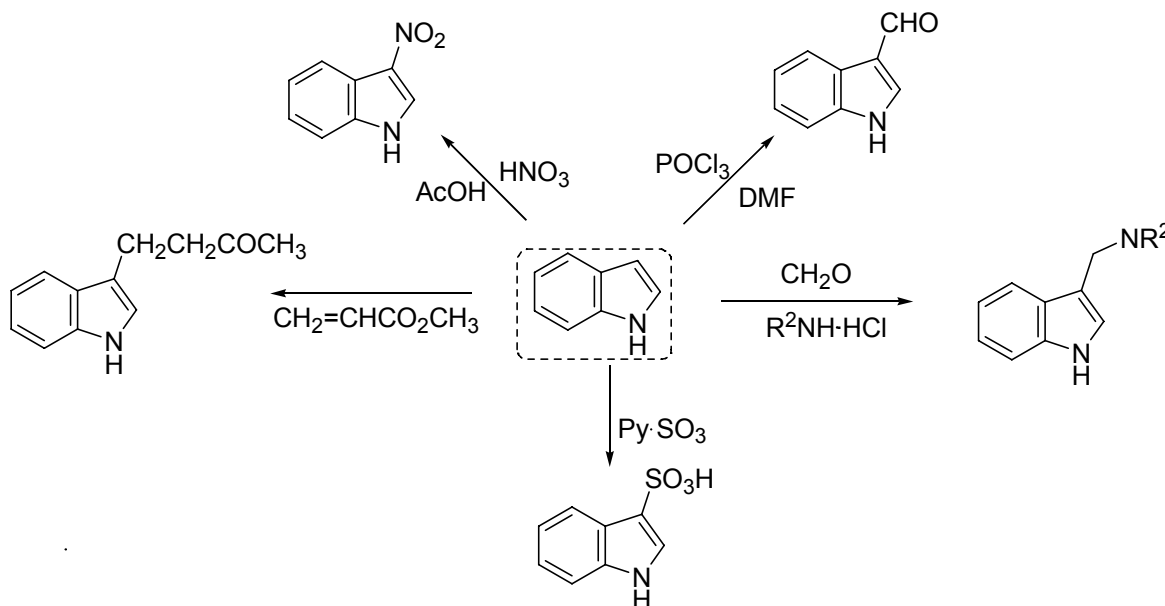
La reacción de metalación, en particular, la litiación de indoles N-sustituidos es selectiva en la posición C-2 debido a la influencia del heteroátomo y, por lo tanto, su utilidad se manifiesta en la preparación de indoles C-2 sustituidos por reacción con electrófilos (E^+) (Esquema 10).

Esquema 10. Preparación de indoles C-2 sustituidos vía reacción de metalación



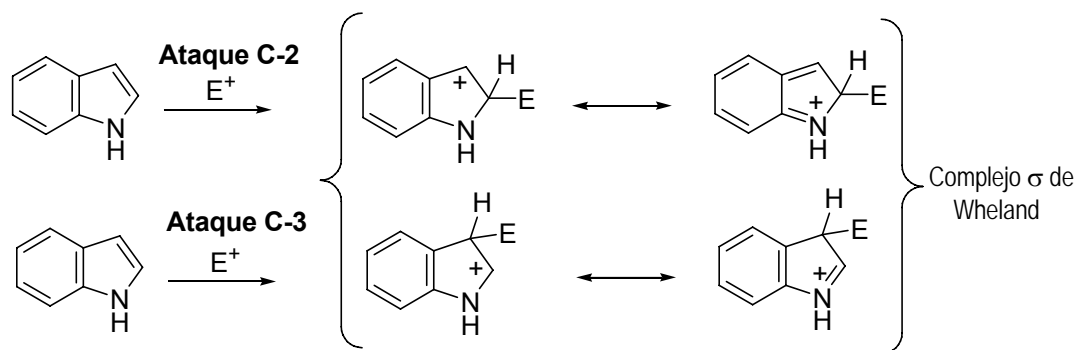
La química del indol es dominada por la sustitución electrofílica en la posición C-3 [68]. Las reacciones de nitración, reacción de Vilsmeier, de Friedel-Crafts, de Mannich, de Michael y reacción de sulfonación así lo demuestran (Esquema 11).

Esquema 11. Reactividad del indol hacia la sustitución electrofílica en la posición C-3



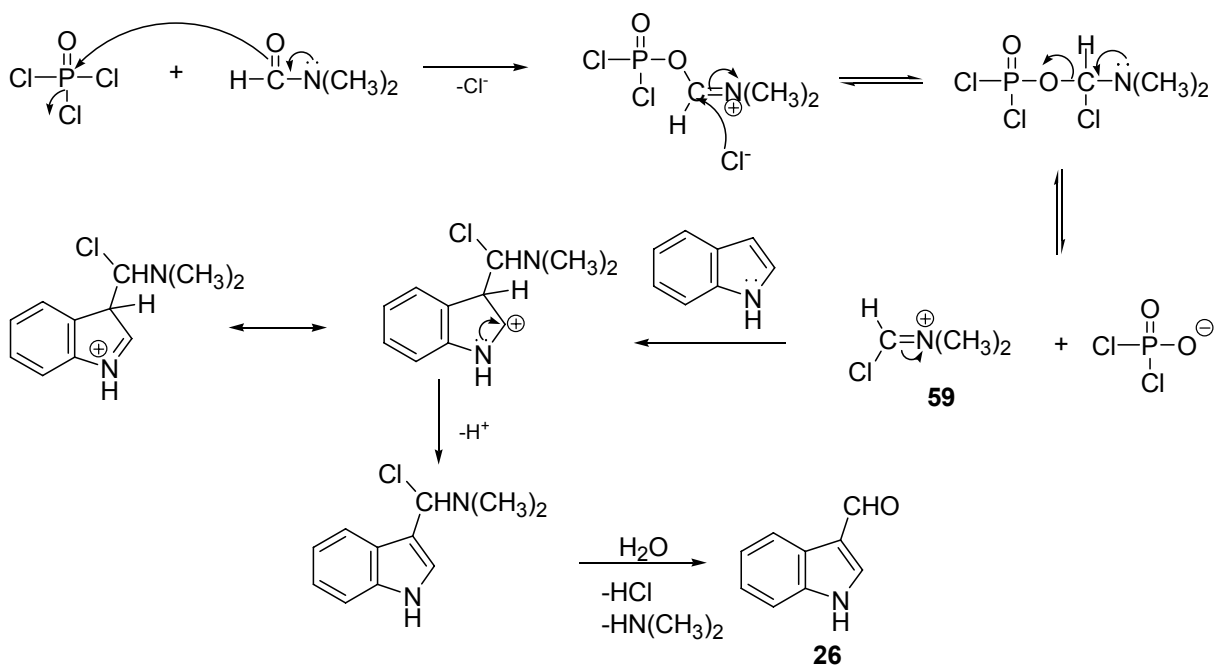
Los factores estadísticos y dinámicos muestran que la carga negativa está localizada preferentemente sobre el carbono C-3. Por eso, el ataque electrofílico se dirige hacia esta posición, como se describió anteriormente. Sin embargo, no se descarta el ataque en la posición C-2 (Esquema 12).

Esquema 12. Distribución de carga en la sustitución electrofílica en la posición C-2 y C-3 del indol



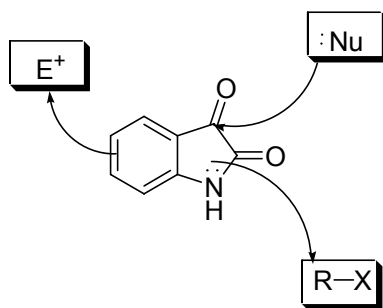
Una de las principales reacciones de sustitución electrofílica del sistema indólico es la formilación de Vilsmeier-Haack, la cual consiste en la reacción entre un compuesto aromático con oxicloruro de fósforo (POCl_3) y dimetilformamida (DMF). Este útil método ha sido empleado en la preparación de aldehídos de sistemas aromáticos sensibles [69]. El derivado 3-formilindol (**26**) es eficientemente preparado utilizando esta metodología (Esquema 13). La especie electrofílica activa en esta reacción es el ión cloromonio (**59**).

Esquema 13. Mecanismo para la reacción de Vilsmeier-Haack en la preparación del 3-formilindol



La estructura de la isatina permite realizar reacciones de tres tipos principalmente, esto es, sustitución electrofílica aromática ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$) en posición C-5, N-alkilación y reacción típica de carbonilo en posición C-3 (Figura 12).

Figura 12. Reactividad de la isatina hacia diferentes sustratos

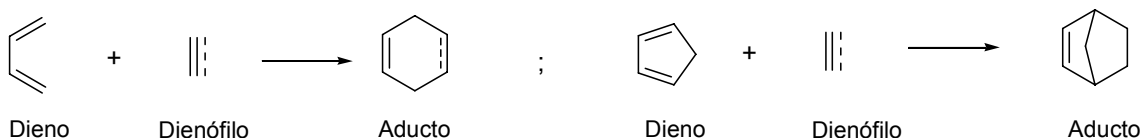


Nuestro interés en la reactividad de la isatina, al igual que del 3-formilindol, se basó en la presencia del grupo carbonilo en posición C-3, con lo cual a partir de las bases de *Schiff*, nos permitió preparar nuevos derivados heterocíclicos.

2.5. REACCIÓN DE DIELS-ALDER

La reacción de Diels-Alder (DA) es una de las reacciones sintéticas más usadas en química orgánica. Esta afirmación está sustentada por la aparición de cientos de publicaciones anualmente mostrando aspectos preparativos y mecanísticos de la reacción de cicloadición. En esta reacción se forman dos nuevos enlaces σ a partir de dos enlaces π de los materiales de partida (Esquema 14).

Esquema 14. Reacción de Diels-Alder: interacción dieno y dienófilo



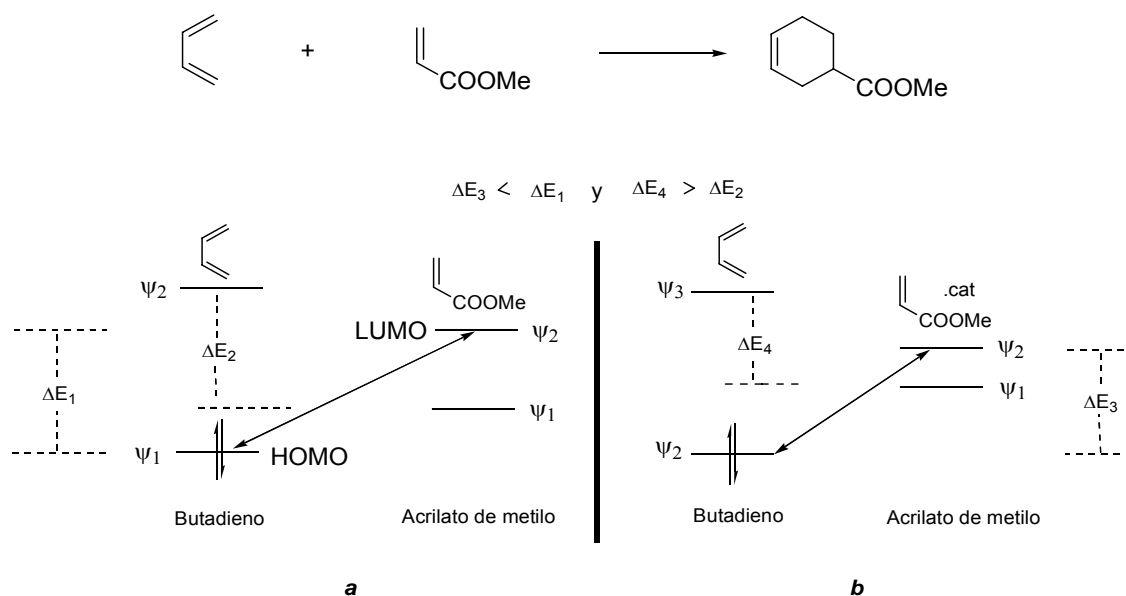
La utilidad de la reacción de DA en la síntesis total de productos naturales y sintéticos surge de su versatilidad y de su notable estereoselectividad. Variando la naturaleza del dieno y del dienófilo se pueden construir muchos tipos de estructuras. En la mayoría de los casos, todos los seis átomos involucrados en la formación del nuevo anillo son átomos de carbono, pero en algunos casos, átomos diferentes al carbono intervienen, dando lugar a la formación de compuestos heterocíclicos.

Muchos dienos pueden tener formas conformacionales: *s-cis* y *s-trans*, y es únicamente la forma *s-cis* la que puede llevar a cabo la adición. Si el dieno no tiene o no puede adoptar esta forma, la reacción de DA no transcurre.

2.5.1. Reacción de Diels-Alder catalizada por ácidos de Lewis

Las reacciones de DA catalizadas por ácidos se conocen desde hace algún tiempo y el efecto de esta catálisis es realmente notorio. Se ha encontrado que algunas reacciones DA se aceleran notablemente usando ácidos de Lewis como AlCl_3 , SnCl_4 , BF_3 , entre otros. También se ha observado que en estas reacciones hay una tendencia a aumentar la estereoselectividad. Este efecto se adjudica al complejo formado entre el ácido Lewis y los grupos polares del dienófilo que conllevan cambios en las energías y los coeficientes orbitales en los orbitales de frontera del dienófilo (Esquema 15).

Esquema 15. Efecto del ácido de Lewis sobre la orientación de los orbitales de frontera del butadieno y el acrilato de metilo. Diagrama de orbital de a) Reacción sin catalizador y, b) Reacción con catalizador



En una reacción normal de DA, que involucra un dienófilo electro-deficiente (“pobre”) y un dieno electro-excedente (“rico”), la interacción principal es entre el HOMO del dieno y el LUMO del dienófilo; y la pequeña diferencia de energía entre estos orbitales así como, un buen solapamiento hacen que la reacción ocurra más fácilmente.

La diferencia de energía entre el HOMO del dieno y el LUMO del dienófilo se reduce, mientras que la diferencia de energía entre el HOMO del dienófilo y el LUMO del dieno se incrementa, al mismo tiempo; el anterior efecto es predominante y resulta en la estabilización del complejo de reacción y en la rapidez de la reacción.

2.5.1.1. Reacción de aza Diels-Alder

Conocida también como reacción de DA de iminas [70-72], la reacción aza Diels-Alder proporciona una ruta sintética poderosa para la obtención de compuestos heterocíclicos activos como piperidinas, tetrahydroquinolinas, etc.

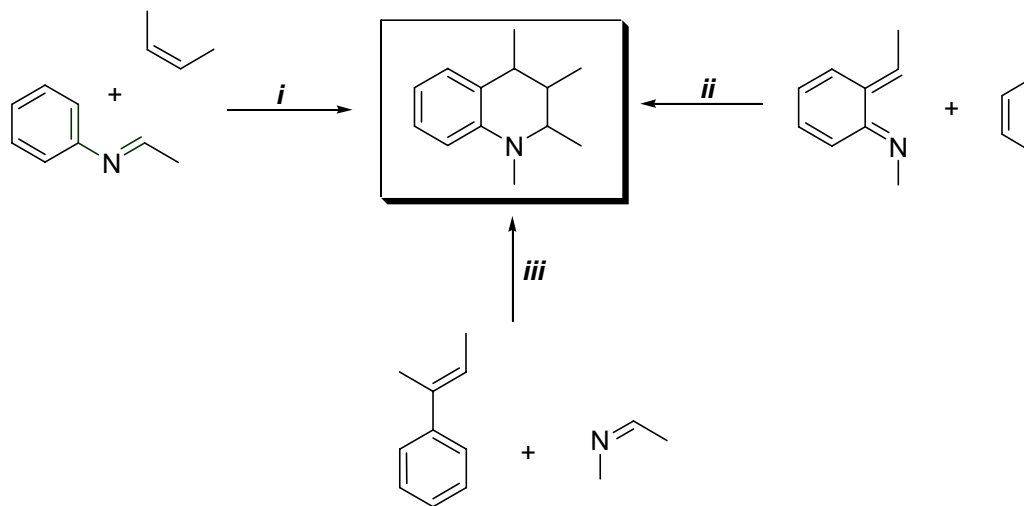
Los ácidos de Lewis juegan un papel importante en estas reacciones y se asume, que la mayoría de estos ácidos son atrapados por el átomo de nitrógeno básico de los materiales de partida y/o productos en las reacciones aza Diels-Alder. Fue en 1996 cuando se reportó el primer ejemplo de una reacción enantioselectiva catalítica aza Diels-Alder de azadienos utilizando un lantánido quiral.

Un problema sintético en la reacción aza Diels-Alder es la estabilidad de las iminas bajo la influencia de los ácidos de Lewis. Es deseable que las iminas activadas por ácidos de Lewis sean inmediatamente atrapadas por dienos o dienófilos.

Con este tipo de cicloadiciones $[4\pi+2\pi]$ se han obtenido múltiples derivados de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina. Esta reacción se puede realizar de diferentes maneras, dependiendo de la estructura de los sustratos de partida (rutas *i-iii*) (Esquema 16).

Las bases de Schiff son los sustratos que con mayor frecuencia se usan en estas reacciones, debido a que pueden participar como dienos (rutas *i* y *ii*) y como dienófilos (ruta *iii*).

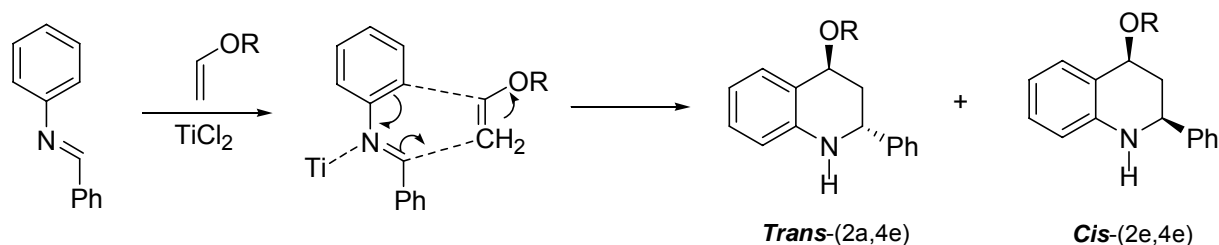
Esquema 16. Métodos de obtención de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas, mediante la reacción aza Diels-Alder



De las tres rutas ilustradas, quizás la de mayor uso es la *ruta i*, que fue descrita por primera vez por Povarov en 1963, resaltando el papel que juegan las N-aryl iminas como componentes “2-azadiénicos”, ya que en estos compuestos el enlace C=C conjugado aporta el anillo aromático. La activación de estos “azadienos” se realiza con un ácido de

Lewis, el cual al coordinar con el átomo de nitrógeno azometínico aumenta las propiedades electrofílicas del dieno (Esquema 17) [73].

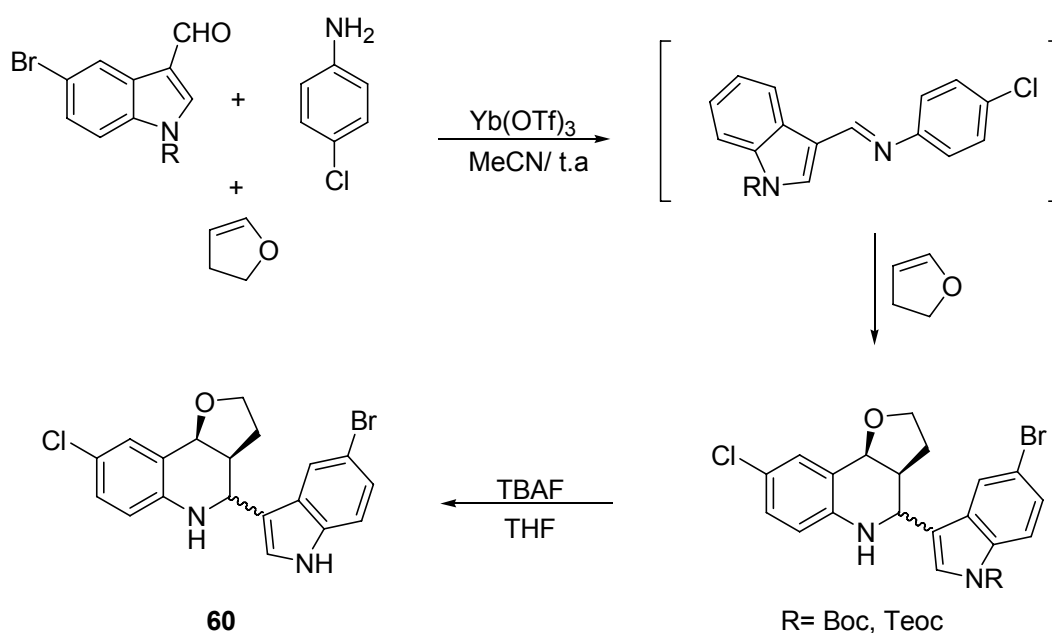
Esquema 17. Coordinación del ácido de Lewis con el átomo de nitrógeno del azadieno



Como se muestra en el esquema anterior, en este tipo de reacciones es posible la formación de dos estereoisómeros.

Aprovechando las propiedades que poseen las iminas para actuar como 2-azadienos en las reacción de Diels-Alder, se han sintetizado nuevos agentes antibacteriales, 2-(1*H*-indol-3-il)tetrahydroquinolinas (**60**), los cuales son efectivos *in vitro* en contra del *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) [74] (Esquema 18) .

Esquema 18. Generación de tetrahydroquinolinas biológicamente importantes, utilizando aldiminas en la reacción de aza Diels-Alder



2.5.2. Isoeugenol: dienófilo natural y molécula con importancia biológica

Varios sistemas aromáticos sustituidos tipo *o*-metoxifenoles se encuentran en la naturaleza. Muchos de esos compuestos son componentes naturales minoritarios en

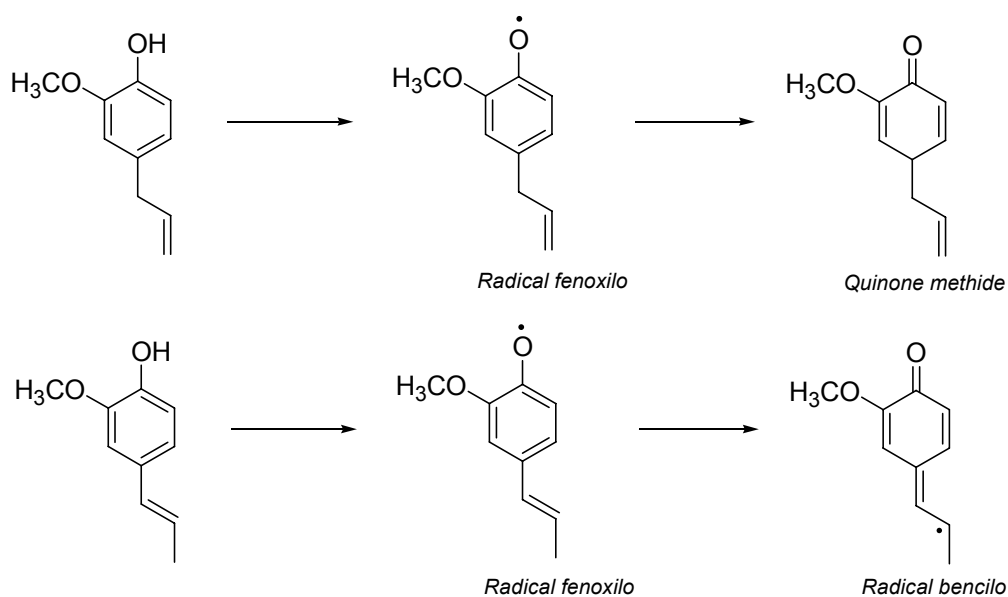
ciertas comidas, sirviendo como aditivos. Entre éstos, el isoeugenol (4-propenil-2-metoxifenol) y su isómero eugenol (4-aliil-2-metoxifenol) se presentan como componentes del aceite de clavo, el cual es comúnmente utilizado como un agente saborizante en productos de panadería, bebidas, fragancias y en productos lácteos. Además, estos compuestos son ampliamente usados en cosméticos, odontología y en medicina tradicional [75].

El isoeugenol es conocido por sus efectos antiinflamatorios, aunque el mecanismo por el cual actúa aún no es claro [76]. Debido a su uso extendido, la toxicidad potencial del isoeugenol y eugenol ha sido estudiada tanto *in vitro* como *in vivo* [77]. Con base en los resultados de varios estudios extensivos, los dos compuestos han sido reconocidos como seguros bajo las condiciones de sus usos, destinados como aditivos en comidas. Además, han sido catalogados como componentes libres de riesgo por no presentar actividad genotóxica ni carcinogénica [78].

Aparte de sus amplias aplicaciones en la industria, el isoeugenol y eugenol poseen propiedades biológicas interesantes. Ha sido reportado que estos dos isómeros han mostrado actividad antioxidante, inhibición de la peroxidación lipídica y desintoxicación de enzimas fase II [79,80], así como propiedades insecticidas [81].

Aunque estos compuestos son conocidos por sus propiedades benéficas, se sabe que altas concentraciones de esos compuestos tiene efectos adversos causando reacciones inflamatorias y alérgicas inducidas por intermedios metilen-quinonas, posiblemente debido al estrés oxidativo (Esquema 19) [83].

Esquema 19. Estructuras químicas de los intermedios del eugenol e isoeugenol responsables del stress oxidativo

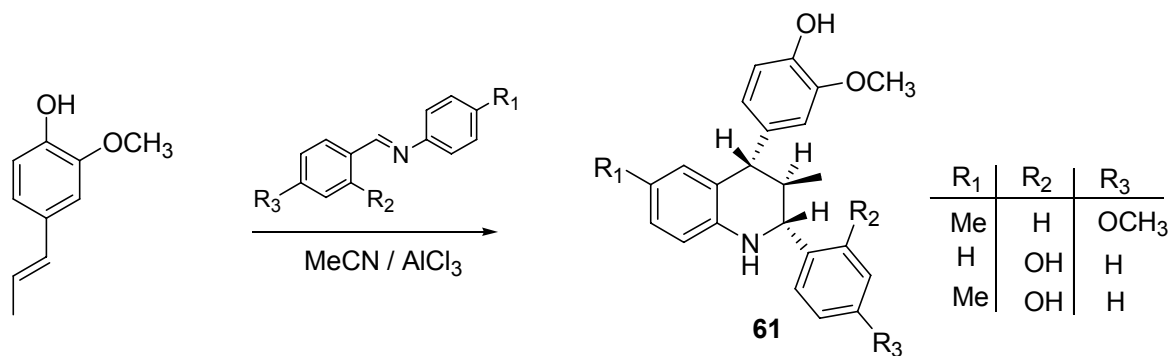


2.5.2.1. Utilización del isoeugenol como dienófilo en la reacción de aza Diels-Alder

El interés que representan las tetrahydroquinolinas tanto naturales como sintéticas deriva de sus propiedades farmacológicas y aplicaciones industriales.

Titouani *et al.* han descrito la síntesis de sistemas 1,2,3,4-tetrahydroquinolinos (61) mediante la reacción de aza Diels-Alder, utilizando N-arilaldiminas y el isoeugenol como dienófilo y en presencia de AlCl_3 como catalizador ácido de Lewis (Esquema 20) [84].

Esquema 20. Generación de sistemas 1,2,3,4-tetrahydroquinolinos vía reacción aza Diel-Alder



Sin embargo, a pesar de ser el isoeugenol un excelente dienófilo, no existen reportes en la literatura acerca de su uso con cetiminas derivadas de la isatina en reacciones de cicloadición tipo aza Diels-Alder.

2.6. Uso sintético de derivados indólicos como intermediarios valiosos en la construcción de policiclos

Hoy día, existe un considerable número de derivados indólicos, los cuales son utilizados como agentes farmacológicos [85]. La acción terapéutica de los derivados indólicos es muy extensa; se puede numerar, por ejemplo, analgésica [86], acción contra bacterias [87], acción contra el cáncer [88], entre otras.

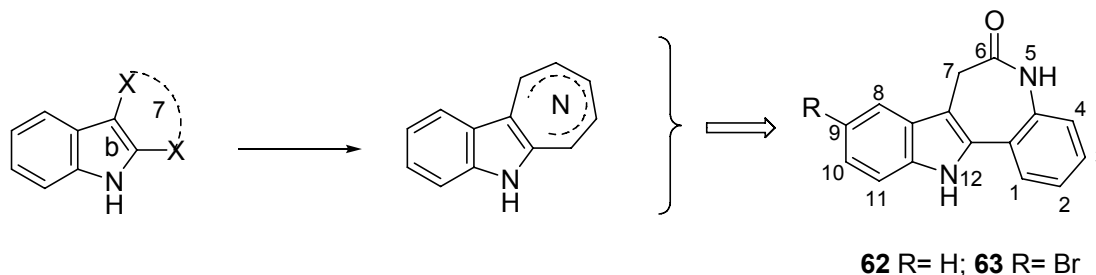
Como resultado del desarrollo y la búsqueda de los derivados indólicos bioactivos, se han preparado una amplia gama de derivados del indol fusionados o sin fusionar con otros sistemas. Sin embargo, los ejemplos de la síntesis de indoles fusionados con anillos de siete miembros son limitados.

Teniendo en cuenta los reportes de la literatura científica, se describirán algunos métodos de síntesis para la obtención de derivados indolobenzazepínicos y en particular se hará énfasis en la síntesis de paulonas con el fin de visualizar mejor la

estrategia propuesta en este plan para la generación de un análogo estructural de este tipo de moléculas tan interesantes e importantes.

Nuestra estrategia está basada en la formación de un anillo tetrahydrobenzazepínicos fusionado con la cara *b* del núcleo indólico, partiendo del indol C-3 sustituido y empleando reacciones sencillas de ciclación intramolecular (Figura 13).

Figura 13. Fusión de anillo de siete miembros por la cara *b* del anillo indólico, paulona



2.6.1. Paulonas

Un gran número de moléculas y agentes medicinales con potentes actividades biológicas (antitumoral, antihistamínica, antiinflamatoria, antipsicótica) contienen en sus estructuras dos anillos aromáticos (piridina, benceno o pirrol) fusionados a un anillo central de siete miembros. Ahora se sabe que diferentes tipos de cáncer y enfermedades son atribuidas a la hiperactividad de las CDKs. Las paulonas (**62**) han despertado interés en la comunidad científica desde la validación de la kenpaulona (**63**) (Figura 13) como un potencial inhibidor de la enzima quinasa ciclina-dependiente (CDK) por el Instituto Nacional del Cáncer.

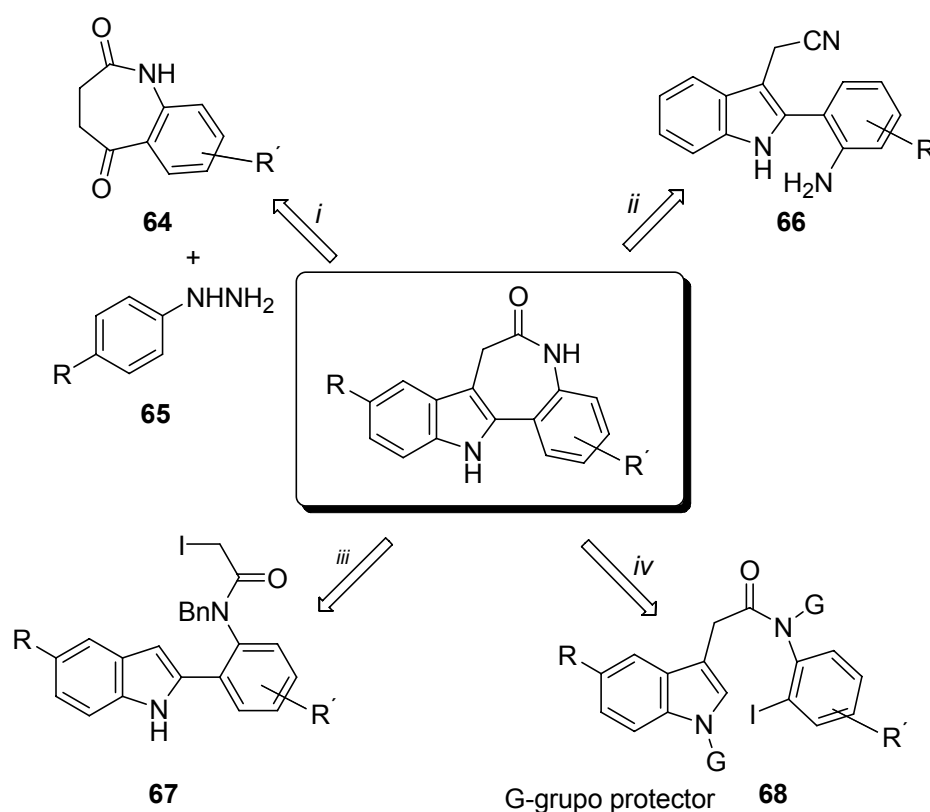
Las paulonas pertenece a una familia de la 7,12-dihidroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6-ona. Originalmente, las paulonas han sido desarrolladas como agentes antiproliferativos por inhibición CDK [89], siendo particularmente eficientes en contra de tres quinasas responsables de enfermedades relevantes: GSK-3, CSK-1 y CDK-5. Muchas de ellas poseen una remarcable actividad antiproliferativa *in vitro*. Considerando estas observaciones, las CDKs siguen siendo blancos atractivos para el desarrollo y descubrimiento de moléculas antitumorales. Manipulando la estructura-base heterocíclica (un “farmacóforo”) de las paulonas se logró entender mejor la relación entre la estructura y la actividad de esta familia [90].

Desde el punto de vista de la inhibición CDK, las paulonas pueden enlazar al ATP e interactuar con el sitio activo de la quinasa, estabilizado por cuatro enlaces de hidrógeno principales: el nitrógeno y carbonilo de la lactama, el nitrógeno indólico libre y un sustituyente en la posición nueve son las características estructurales para una buena inhibición. Se ha comprobado que grupos electroatrayentes (Br, NO₂, CF₃, CN)

en la posición C-9 de las paulonas aumenta la inhibición CDK-1/ciclina B debido al incremento de la basicidad del grupo carbonilo de la amida. Por tal razón, el desarrollo de las paulonas, vía modificaciones estructurales sigue siendo un campo de investigación activo.

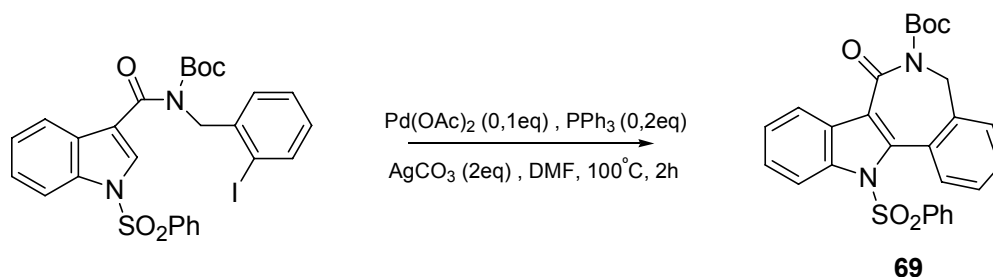
Históricamente, la primera síntesis del núcleo de las paulonas por Kunick *et al* [91] está basada en la reacción de indolización de Fischer de las 3,4-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2,5-dionas (**64**) y fenilhidracinas (**65**) (ruta *i*). Otros grupos de químicos sintéticos han desarrollado nuevas estrategias hacia este compuesto. Estas estrategias están basadas en la utilización de los precursores indólicos, capaces de convertirse en la molécula deseada, vía la ciclocondensación del precursor (**66**) (ruta *ii*), la ciclación mediada con paladio del compuesto (**67**) (ruta *iii*) o del derivado (**68**) (ruta *iv*) (Esquema 21).

Esquema 21. Diferentes aproximaciones retro-sintéticas para la generación del núcleo de las paulonas

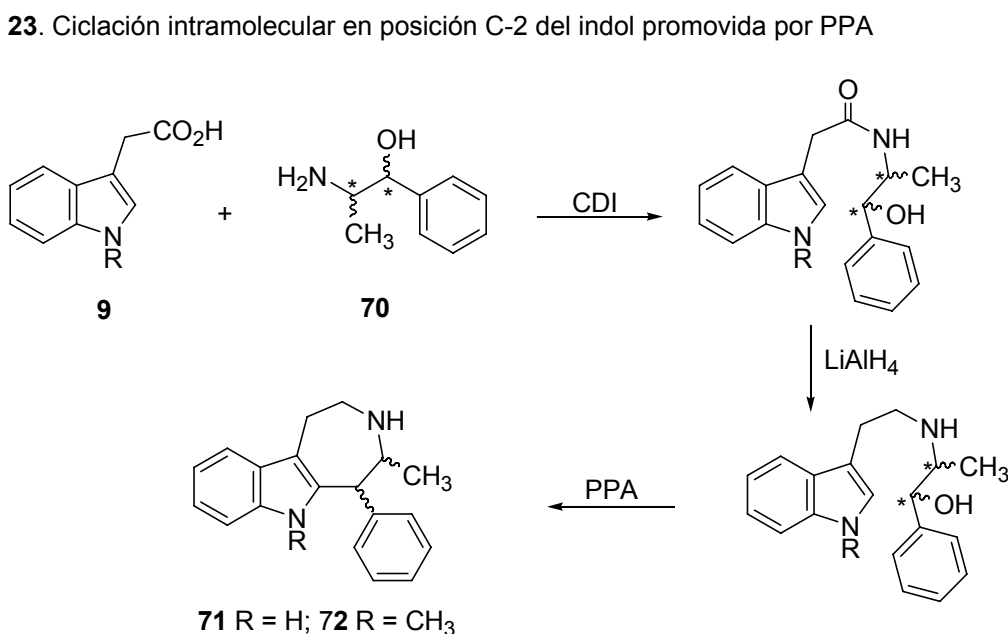


Estas últimas rutas (*iii* y *iv*) siguen siendo explotadas. Así, por ejemplo, al desarrollar nuevos inhibidores CDKs, Joucla y sus colaboradores reportaron la síntesis de derivados azepinoindólicos (**69**), mediante una reacción de Heck intramolecular [92] (Esquema 22).

Esquema 22. Síntesis del núcleo azepinoindólico mediante reacción de Heck



Decker *et al* sintetizaron derivados (**71,72**) del 5-fenilhexahidroazepino[4,5-*b*]indol, partiendo del ácido indol-3-acético (**9**) y los dos enantiómeros de norefedrinas (**70**), usando *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI). Las siguientes etapas consisten en la reducción del grupo C=O (LiAlH_4) y la ciclación empleando ácido polifosfórico (PPA) [93] (Esquema 23).

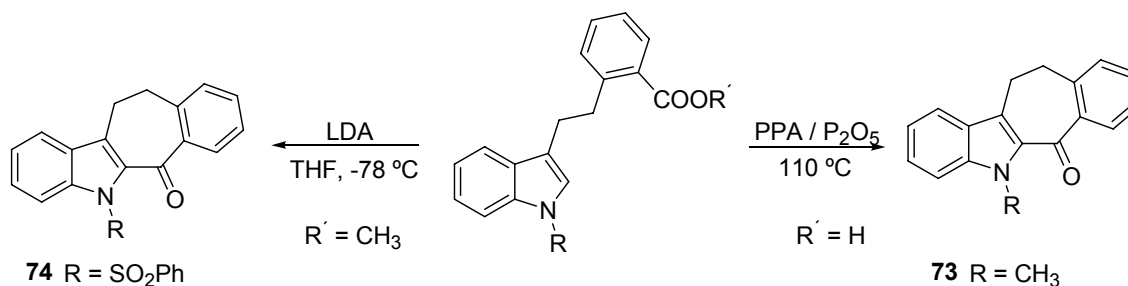


Infelizmente, la etapa de ciclación no se produjo con éxito empleando H_2SO_4 ni con otros agentes ciclantes como ácido clorhídrico (HCl) en diferentes concentraciones, una mezcla de ácido trifluoroacético (CF_3COOH) y H_2SO_4 como también ácido trifluorometanosulfónico ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$), aún modificando la temperatura y los tiempos de reacción. Finalmente, el ácido polifosfórico (PPA) resultó ser un agente apropiado para este proceso, mostrando la importancia de la elección apropiada de los agentes ciclantes en un proceso de ciclación intramolecular.

La cetona tetracíclica (**73**) fue obtenida a través de ciclación intramolecular del ácido, utilizando un gran exceso de ácido polifosfórico y pentóxido de fósforo, con un rendimiento del 95% (Esquema 24) [94]. Su análogo *N*-fenilsulfonyl (**74**), obtenido con rendimiento del 61%, fue preparado mediante reacción de litiación en la posición C-2

con diisopropilamida de litio en THF a -78°C seguido por un adición nucleofílica del anión intermedio sobre el grupo carboxilo.

Esquema 24. Preparación de sistemas tetracíclicos indólicos a través de ciclación en C-2



2.7. ESPIRO-OXOINDOLES: IMPORTANCIA Y ARQUITECTURA MOLECULAR

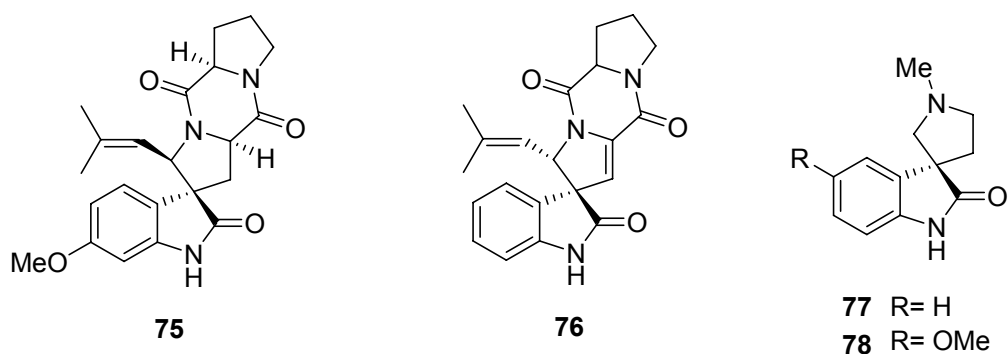
Los compuestos espirocíclicos, los cuales son sistemas que contienen un átomo de carbono cuaternario sp^3 común a dos anillos, son estructuralmente muy interesantes [95,96]. Entre ellos, los farmacóforos heterocíclicos derivados del sistema oxoindol son una importante estructura debido a su relevancia en compuestos biológicos como en productos naturales y farmacéuticos [97-102].

Por tal razón, los derivados del oxoindol han recibido especial atención como intermedios sintéticos para la preparación de moléculas biológicamente activas y en estudios de mecanismos enzimáticos envueltos en el metabolismo y biosíntesis del indol. Por otra parte, como ya se mencionó, los espirocompuestos son moléculas interesantes debido a sus implicaciones estructurales y actividades farmacológicas [103]. Así, que una combinación de estos dos fragmentos, podría, en principio, dar acceso a una nueva clase de agentes bioactivos. Por ejemplo, los espiro-oxoindoles es una clase interesante de alcaloides con las características farmacológicas pronunciadas.

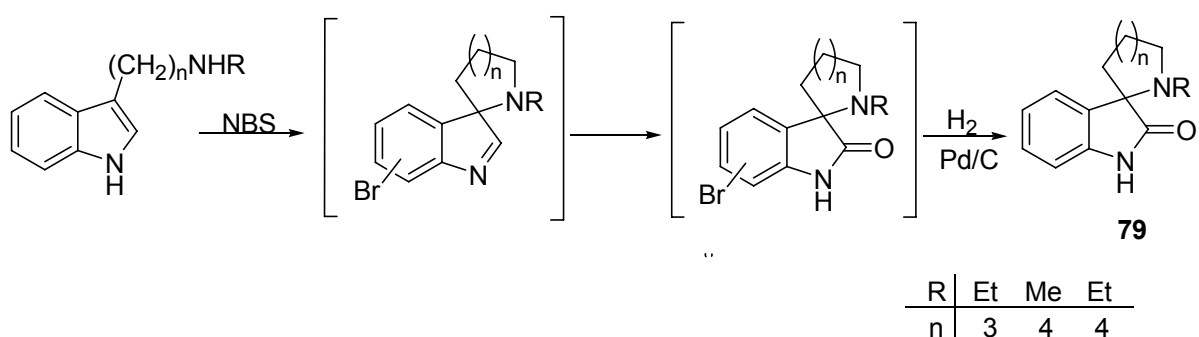
Diversos sistemas espirocíclicos oxoindólicos han sido encontrados en la naturaleza y evaluados como posibles agentes farmacológicos. Estos incluyen estructuras complejas como la espirotriptostatina A (**75**) y B (**76**), promisorios agentes antimocóticos aislados del caldo de fermentación del *Aspergillus fumigatus* (Figura 14) [104,105]. Además, la Horsfilina (**77**), utilizada como fuente de intoxicación nasal, y coerulecina (**78**).

Varios compuestos de espiro-3-oxoindolo[pirrolidinas(piperidinas)] han sido sintetizados y evaluados como posibles anestésicos locales [106]. Los compuestos derivados (**79**), preparados a través del intermedio indolenina presentaron moderada actividad anestésica en ensayos realizados en ratas (Esquema 25).

Figura 14. Derivados espiro-oxindol presentes en la naturaleza

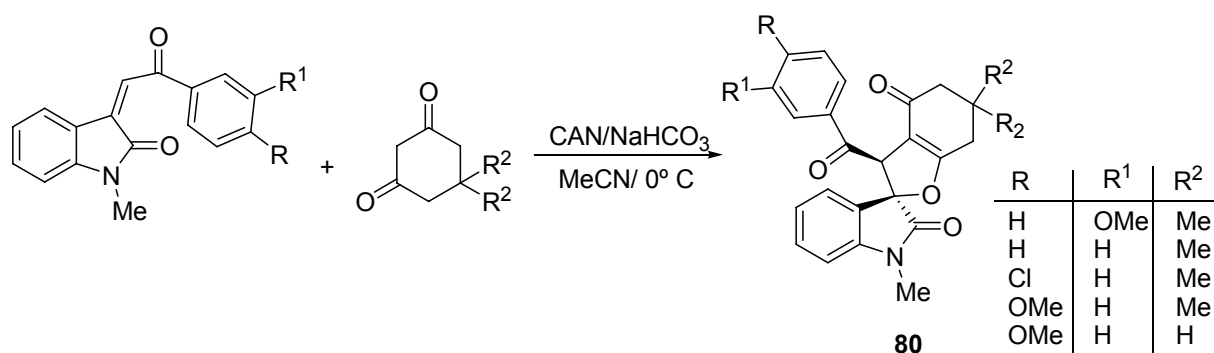


Esquema 25. Síntesis de espiro-3-oxindolo[pirrolidinas(piperidinas)] con propiedades anestésicas



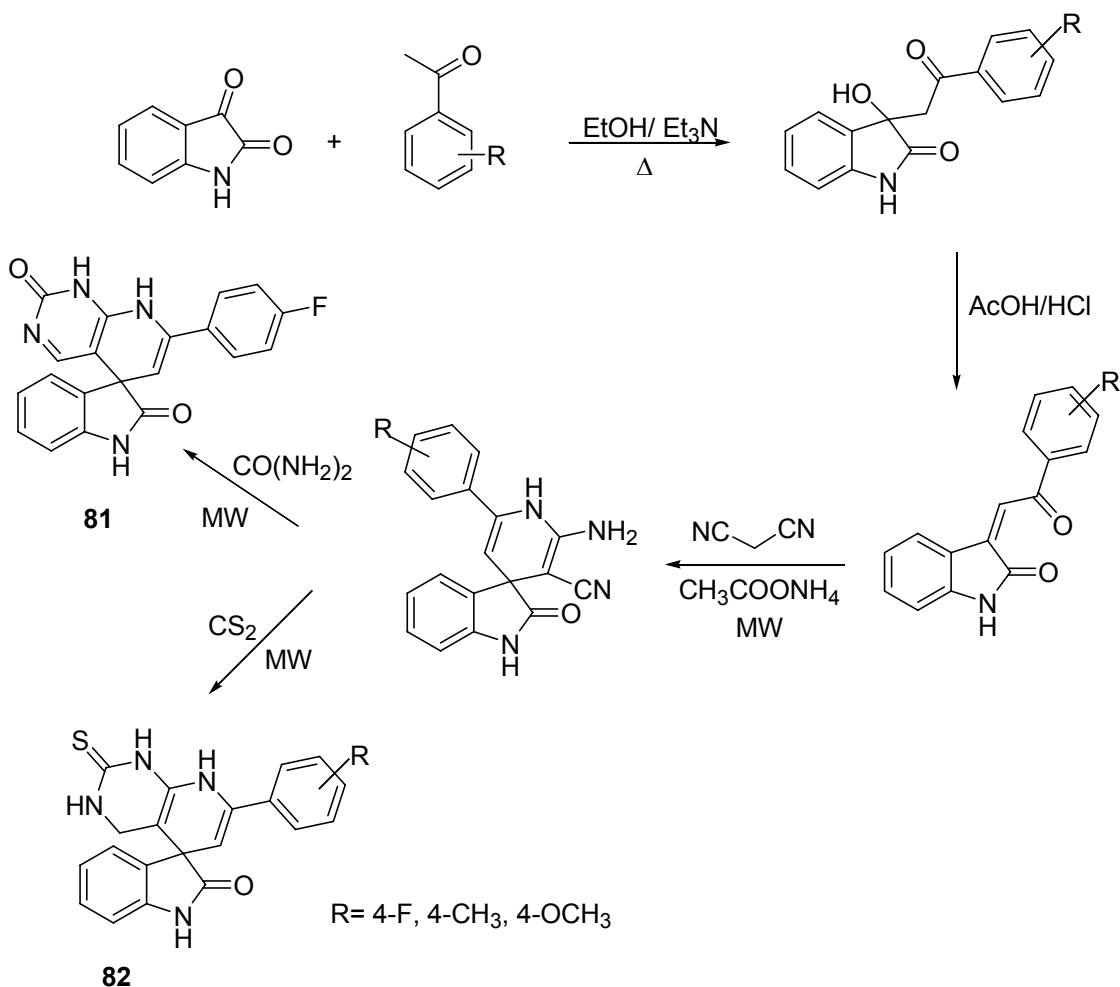
Un eficiente método “one-pot” ha sido descrito para la construcción de derivados espiro-oxindolodihidrofurano (**80**) vía una cicloadición oxidativa [3+2] mediada por CAN (Esquema 26) [107].

Esquema 26. Síntesis “one-pot” de derivados espiro-oxindolodihidrofurano



La metodología de las reacciones asistida por radiación de microondas ha sido implementada para la generación de sistemas espiro [indolo-pirido(2,3-*d*)pirimidinas] (**81,82**) (Esquema 27) [108]. Una vez más se demuestra la versatilidad que ofrece la isatina como bloque de construcción en la síntesis orgánica.

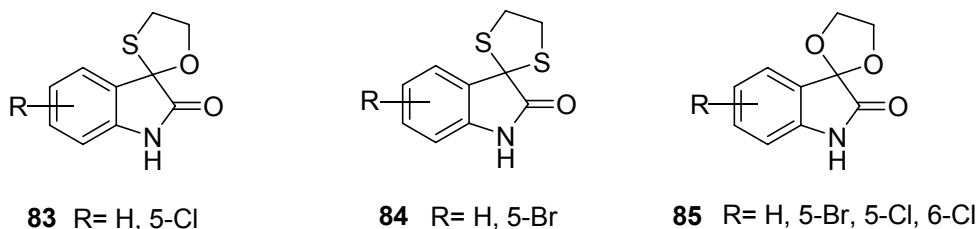
Esquema 27. Síntesis de derivados espiro-oxindol mediada por radiación de microondas



La búsqueda de fármacos antiepilépticos potentes ha resultado en la síntesis y evaluación de moléculas con diversas estructuras químicas. Sin embargo, los fármacos utilizados para el tratamiento de la epilepsia (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, pirimidona) presentan en sus estructuras características particulares, tales como la función amida (cíclica o acíclica), y un átomo de carbono tetrahedral. Características estructurales únicas, tales como el grupo amida y β -carbonilo (un sitio para modificación estructural), hacen de la isatina una fuente atractiva para el diseño de tales compuestos.

Basados, en estas premisas, Popp *et al.* sintetizaron y evaluó la actividad anticonvulsionante de varios derivados espiroindólicos (**83-85**), encontrando para todos ellos buenos resultados en la fase I, sin embargo el compuesto (**83**, R=H) arrojó mejores resultados en la fase II (Esquema 28) [109]

Esquema 28. Espiranos del oxoindol con propiedades anticonvulsionante

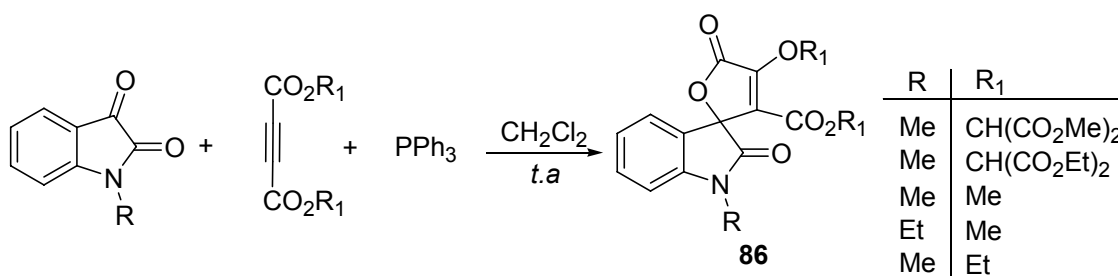


2.7.1. Lactonas espiroanuladas al núcleo del oxoindol

Las lactonas juegan un importante rol en la síntesis orgánica debido a que ellas dan un elegante acceso a otras funcionalidades, además de poseer su propio espectro de actividades biológicas [110].

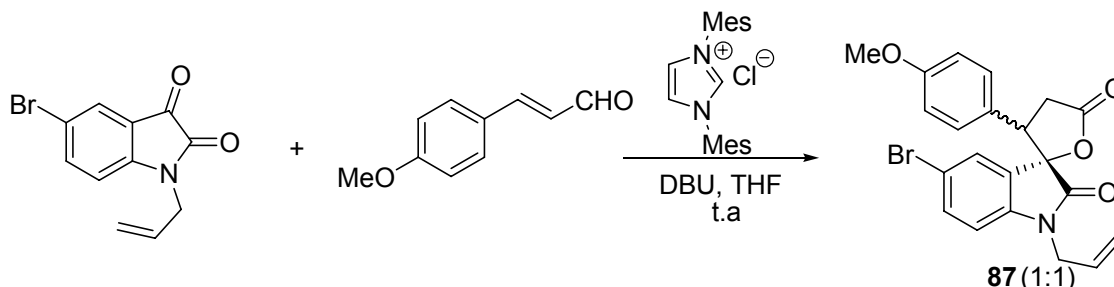
Esmaili *et al.* han reportado la síntesis de γ -espirolactonas (**86**) con en núcleo de oxoindol [111]. La reacción es caracterizada por la adición inicial de la trifenilfosfina al éster acetilénico y la subsecuente adición al grupo carbonilo de la posición C-3 de la isatina (Esquema 29).

Esquema 29. Síntesis “one-pot” de sistemas oxoindol- γ -espirolactonas **86**



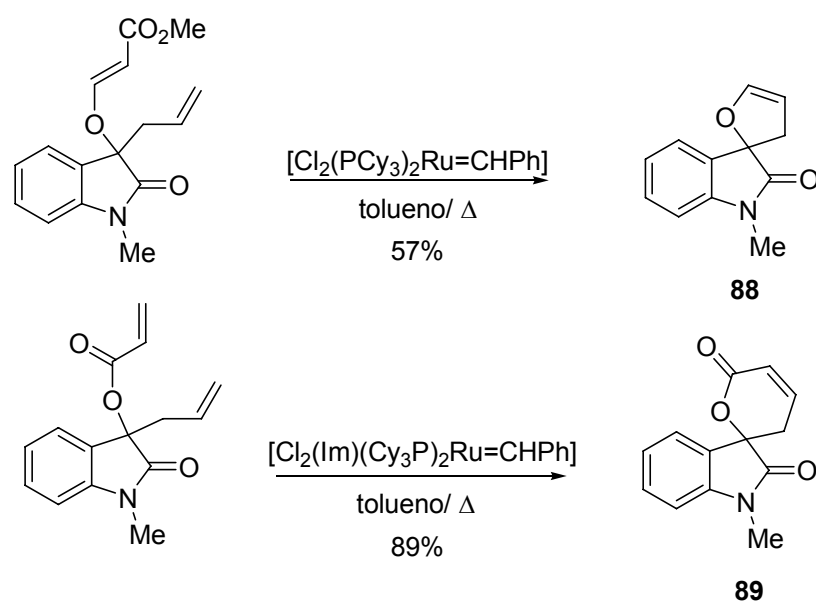
El empleo de carbenos heterocíclicos nucleofílicos (abreviación inglesa - NHC) ha permitido la síntesis de derivados oxoindol espiroanulados (**87**) [112]. NHC cataliza la anulación de enoles y compuestos 1,2-dicarbonílicos, brindando de esta manera una ruta de obtención de γ -espirolactonas (Esquema 30).

Esquema 30. Síntesis de γ -espirolactonas empleando la metodología NHC



Se reportado la preparación de sistemas espiro-oxindol oxacíclicos de cinco y seis miembros (**88,89**), los cuales son unidades estructurales en algunos compuestos biológicos relevantes, [113]. La utilización de la reacción de metátesis con cierre del ciclo (abreviación inglesa - RCM), empleando catalizadores de Grubbs de primera y segunda generación permite acceder a estos sistemas heterocíclicos (Esquema 31)

Esquema 31. Síntesis de sistemas espiro-oxindol oxacíclicos de cinco y seis miembros por RCM



2.7.2. Tiazolidinonas espiro-enlazadas, basadas en el esqueleto espiro-C-3-indol

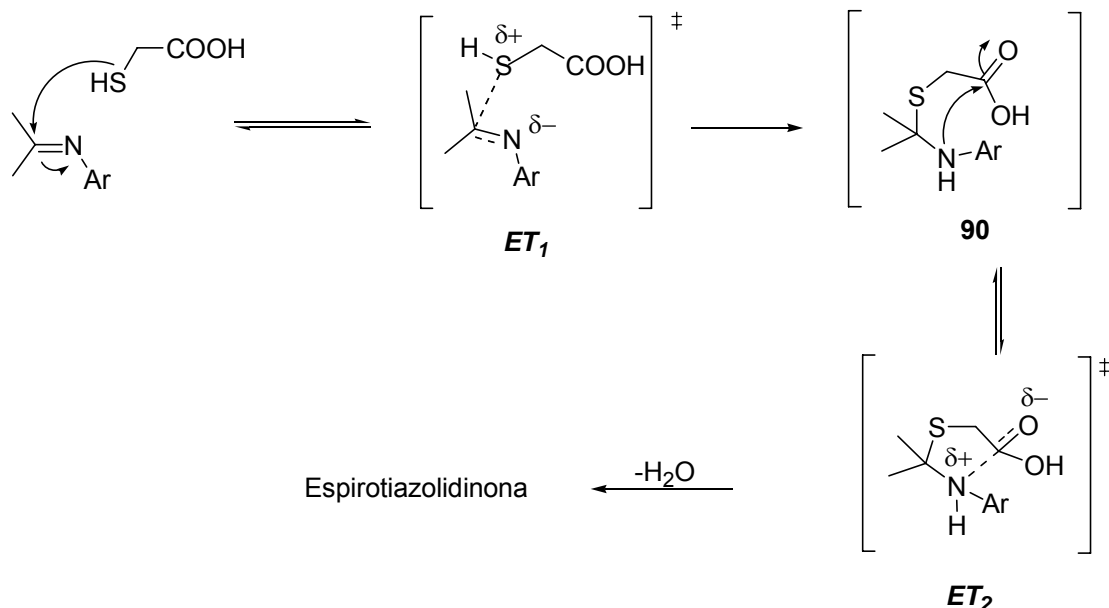
Los tio-azaheterocíclicos, dentro de los que se destacan las tiazolidinonas, son foco de atención considerable de los químicos orgánicos debido a su amplio rango de actividades biológicas y farmacológicas [114-120].

Entre ellos, los derivados de la espiro[indolo-tiazolidinona] son un tipo especial de heterociclos del espiro-C-3-indol, los cuales han sido ampliamente estudiados a causa de las bioactividades asociadas con ellos, tales como: antiinflamatoria, funguistática, bacteriostática y anticonvulsiónante [121]. Las tiazolidinonas y moléculas relacionadas tienen alta relevancia biológica debido a su presencia tanto en productos naturales como en compuestos farmacéuticos.

Varios mecanismos de reacción para la formación de tiazolidinonas han sido propuestos; sin embargo, un mecanismo en dos etapas es aceptado. El primer paso consiste en el ataque nucleofílico del grupo tiol (un buen nucleófilo) sobre el doble enlace carbono-nitrógeno de la imina para dar el intermedio (**90**), el cual, en la segunda etapa sufre un proceso de ciclación intramolecular a través de una reacción de

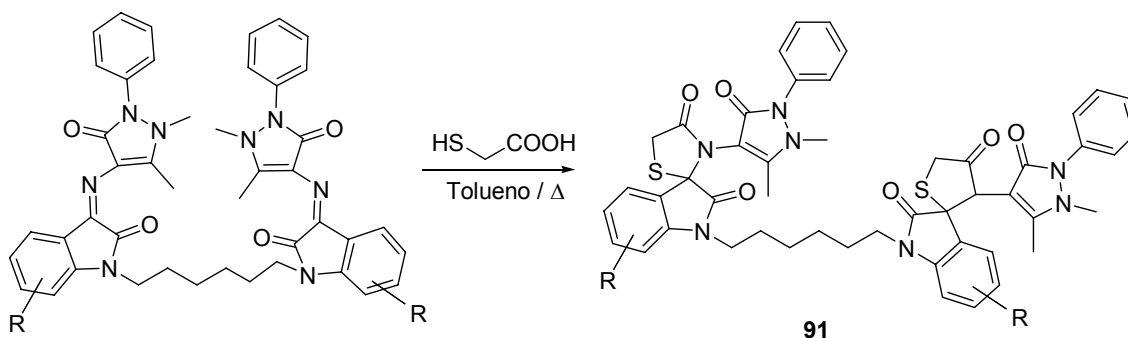
condensación entre el nitrógeno azometínico y el carbono carboxílico con la eliminación de agua (Esquema 32).

Esquema 32. Mecanismo general para la formación de tiazolidinonas a partir de iminas y ácido α -mercaptoacético



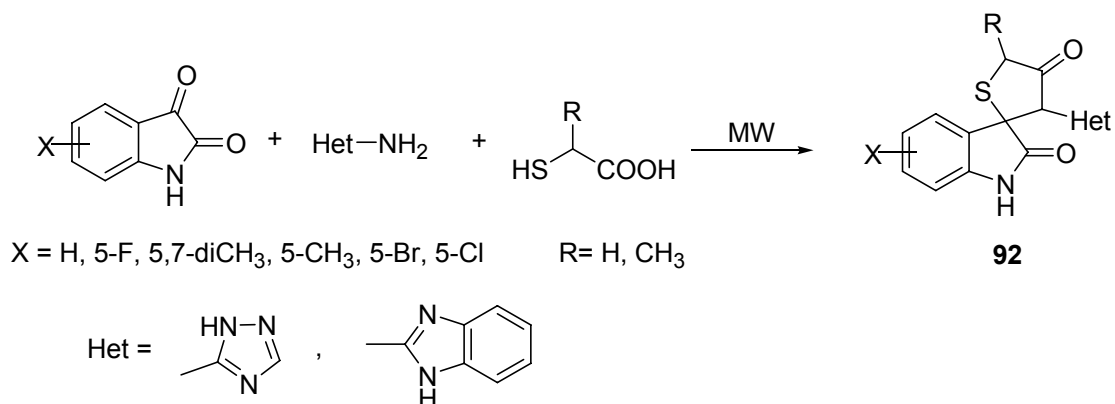
Jain *et al.* han reportado la síntesis de nuevas *bis*-espirotiazolidinonas simétricas (**91**), mediante ciclocondensación de las correspondientes cetiminas derivadas de la isatina con ácido mercaptoacético a reflujo en tolueno [122] (Esquema 33).

Esquema 33. Formación de *bis*-espirotiazolidinonas mediante reacción de ciclocondensación



Dandia *et al.* sintetizaron varios derivados de la espiro[indolo-tiazolidinona] (**92**) a partir de isatinas, aminas heterocíclicas y ácido mercaptoacético mediante ciclocondensación “one-pot” asistida con radiación microondas [123] (Esquema 34). Los compuestos sintetizados fueron evaluados *in vitro* para actividad antifúngica frente a los hongos *Rhizoctonia solani*, *Fusarium oxysporum* y *Collectotrichum capsici*.

Esquema 34. Síntesis de las espiro[indolo-tiazolidinonas] asistida por microondas



3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La construcción rápida y económica de las nuevas moléculas indólicas es un tema especial y actual de la química orgánica teniendo en cuenta la información biomédica sobre el sistema del indol. El sistema indólico se encuentra presente en la naturaleza (fuente vegetal, animal y marina) y juega un rol importante en los procesos biológicos de cada ser vivo [124-127].

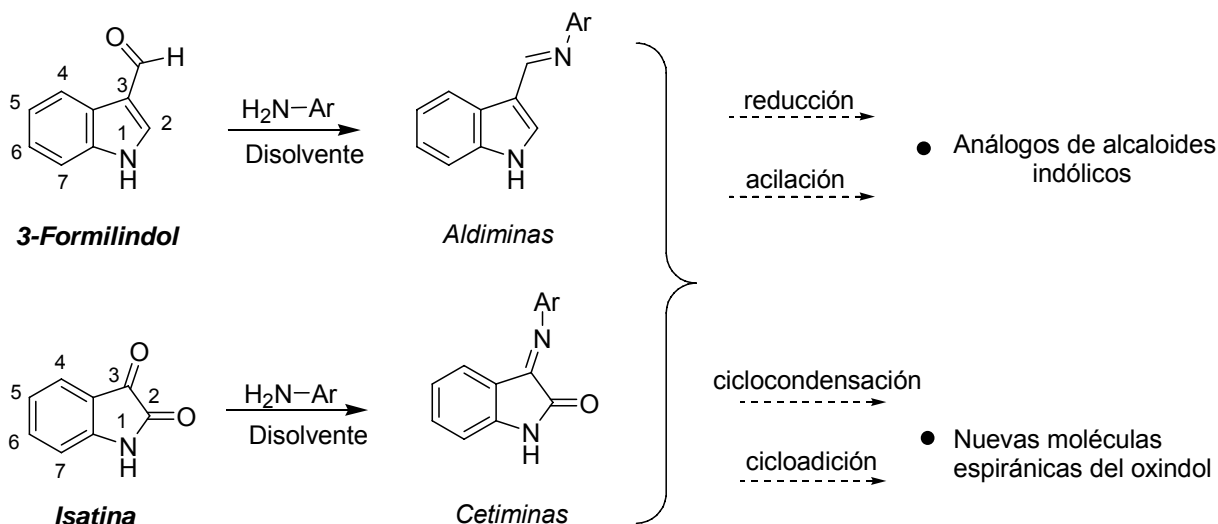
Por tal razón, la generación de nuevas moléculas indólicas por medio de reacciones sencillas y económicas, utilizando productos de partida asequibles, es siempre bienvenida, pensando en la prevalencia de los indoles como núcleo farmacológico central. La funcionalización de este núcleo permite crear una diversidad molecular de una manera segura y rápida.

El 3-formilindol y la isatina, ambos sustratos comerciales y económicos, son materiales de partida con amplio potencial sintético basado en la reactividad química del grupo carbonilo (C=O), cuyas reacciones de iminización ofrecen la formación de aldiminas y cetiminas, respectivamente.

La química de estas últimas moléculas es bien estudiada y continua siendo explorada en la síntesis de moléculas parecidas a los alcaloides y/o fármacos actuales.

Por tal razón, en este proyecto se planteó la tarea de utilizar el potencial químico de las iminas derivadas del 3-formilindol y de la isatina lo que permitiría acceder a nuevas moléculas espiránicas y/o análogos de algunos alcaloides indólicos (Figura 15).

Figura 15. Potencial químico de las aldiminas y cetiminas del 3-formilindol y de la isatina en la generación de nuevos heterociclos



A pesar de los múltiples ejemplos de síntesis de moléculas indólicas, se tiene poca información química de las iminas mencionadas anteriormente en las reacciones de cicloadición y/o ciclocondensación, con el fin de generar sistemas espiránicos como los aquí descritos. Por ende, este proyecto tiene importancia sintética, y está justificado por la ausencia de la información (bio)química de los nuevos compuestos indólicos que se generan durante el desarrollo de esta investigación.

4. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

Considerando que dentro de los compuestos heterocíclicos nitrogenados, los derivados indólicos se destacan por:

i) su abundancia en la naturaleza,

ii) su uso práctico (sobre todo, farmacológico)

iii) su diversidad estructural como bloques de construcción valiosos en la síntesis total de los productos naturales; en este proyecto de investigación se propone la siguiente hipótesis de trabajo:

La utilización de los productos de partida asequibles y económicos, 3-formilindol e isatina, en las reacciones sencillas (iminización, reducción, acilación, ciclocondensación y cicloadición), permitiría la construcción rápida de nuevas moléculas indólicas parecidas a algunos alcaloides y/o fármacos actuales; así, generando nueva información (bio)química sobre el sistema indólico y sus derivados.

5. OBJETIVOS

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, se formularon los siguientes objetivos.

5.1. GENERAL

Demostrar la utilidad sintética del 3-formilindol y de la isatina como materiales de partida económicos en la construcción de nuevas moléculas indólicas potencialmente bioactivas.

5.2. ESPECÍFICOS

- 5.2.1 Preparar una serie de iminas derivadas del 3-formilindol y de la isatina por medio de la reacción de iminización.
- 5.2.2 Sintetizar una nueva serie de espiro-indolinotetrahidroquinolinas con el fragmento oxoindol, vía reacción de cicloadición aza Diels-Alder utilizando la cetiminas derivadas de la isatina como materiales de partida.
- 5.2.3 Generar nuevos compuestos espirooxindoles vía reacción de ciclo/condensación, usando la isatina como bloque de construcción.
- 5.2.4 Preparar nuevas amidas derivadas del 3-formilindol, análogos sintéticos de los alcaloides gramina y triptamina, empleando diferentes condiciones de reacción favoreciendo la mono o di-acetilación.
- 5.2.5 Estudiar la utilidad sintética de las aminas y amidas del indol en la construcción de análogos estructurales de las paulonas.
- 5.2.6 Caracterizar todos los compuestos sintetizados, mediante técnicas instrumentales IR, CG-EM, RMN ^1H , ^{13}C , y la medición de las constantes físicas pertinentes, según sea el estado de agregación de los productos.

6. EXPERIMENTAL

Reactivos de partida

Los reactivos de partida comerciales empleados (grado síntesis) de las marcas Aldrich y Merck fueron usados directamente sin purificación previa.

Disolventes

Los disolventes éter de petróleo y acetato de etilo utilizados como eluyentes en cromatografía en columna y capa fina fueron destilados previamente a su uso. El tolueno se secó sobre cloruro de calcio anhidro manteniéndolo a reflujo, seguido de destilación sobre el mismo desecante; finalmente se mantuvo a reflujo sobre sodio, se destiló y se almacenó sobre sodio en láminas. El metanol y etanol se mantuvieron a reflujo sobre magnesio metálico durante 6h utilizando yodo como iniciador de la reacción, seguidamente se destilaron y se almacenaron sobre tamiz molecular de 4Å. El diclorometano se mantuvo a reflujo sobre cloruro de calcio anhidro y se almacenó sobre el mismo material desecante.

Infrarrojo

Los espectros de infrarrojo se tomaron en el espectrofotómetros IR-FT marca BRUKER modelo Tensor 27 e INFRALUM FT-02, empleando pastillas de KBr. Las bandas de absorción son reportadas en ν (cm^{-1}).

Cromatografía de Gases-Espectrometría de Masas

Los espectros de masas se registraron en un cromatógrafo de gases HP 5890A Serie II acoplado al detector selectivo de masas HP 5972, con ionización por impacto de electrones (70eV).

Difracción de rayos X

Se utilizó la técnica de difracción de rayos X de monocristales, empleando un difractómetro de cuatro círculos AFC7S. La toma de datos se realizó a una temperatura de 293 K con una radiación $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) con un rango de medición entre 1 y 25° en ángulo theta (θ). La solución de la estructura y el refinamiento se realizó con los programas *Shelxs-97* y *Shelxl-97*, respectivamente.

Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H y ^{13}C) se registraron en los espectrómetros Bruker 400 y Bruker 300, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y cloroformo o dimetilsulfóxido deuterado como disolvente. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm)

respecto a la referencia interna, y las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hertz.

Cromatografía

La pureza de las sustancias y seguimiento de las reacciones se controlaron por cromatografía en capa fina (TLC) sobre placas de Silufol UV₂₅₄ y analizadas utilizando luz UV de 254 y 366 nm. La cromatografía en columna se llevó a cabo utilizando como soporte sólido gel de sílice 60 (0.063-0.200 mm).

Puntos de fusión

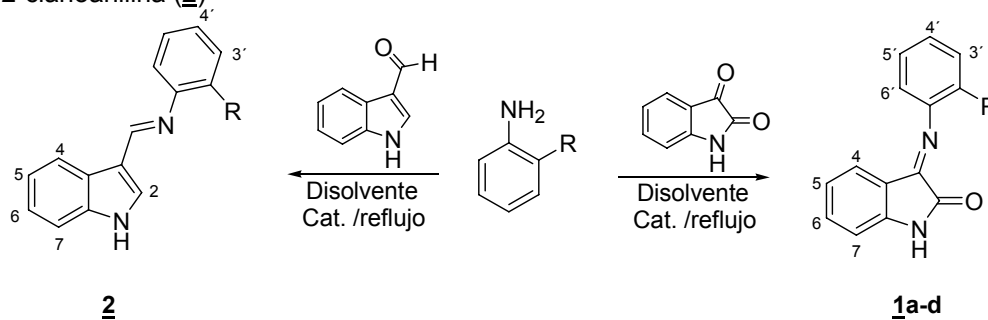
Los puntos de fusión se midieron en un fusiómetro Fisher-Johnson y no han sido corregidos.

6.1. Síntesis de las cetiminas 3-(arilimino)-1,3-dihidro-indol-2-ona (**1a-d**) y aldimina N-(3-indoliden)-2-cianoanilina (**2**)

6.1.1. Metodología general

A una solución de isatina o de indol-3-carbaldehído (6.8 mmol) en etanol o tolueno anhidro (50 mL), se le adicionó la correspondiente arilamina (8.16 mmol) y posteriormente el catalizador ácido (0.1-7.4 mL). La mezcla obtenida se calentó a reflujo con agitación constante entre 3 y 8 horas. El curso de la reacción fue monitoreado por CCF. Después de permitir alcanzar la temperatura ambiente, el sólido precipitado se filtró, se lavó con éter de petróleo y se secó al vacío, así obteniendo la aldimina y las cetiminas (Esquema 35).

Esquema 35. Obtención de las cetiminas 3-(Arimino)-1,3-dihidro-indol-2-ona (**1a-d**) y aldimina N-(3-indoliden)-2-cianoanilina (**2**)



Comp.	1a	1b	1c	1d	2
R	H	CN	CH ₃	OCH ₃	H

6.1.1.1. 3-(Fenilimino)-1,3-dihidro-indol-2-ona (**1a**)

A partir de la isatina 1,0 g (6.8 mmol), anilina 0.76 g (8.20 mmol) y ácido acético glacial (0.1 mL), en 50 mL de etanol anhidro, se obtuvo 1.30 g (5.80 mmol, 86%) del producto

1a; $R_f = 0.4$ (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 193-195 °C; **IR** (KBr): 3162 $\nu_{(\text{NH})}$, 1743 $\nu_{(\text{NC}=\text{O})}$, 1650 $\nu_{(\text{NH})}$, 1616 $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$, 1461 $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$, 1334 $\nu_{(\text{C}-\text{N})}$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (400 MHz): δ 9.49 (1H, br.s, H-N), 7.44 (2H, dd, $J = 7.7, 7.8$ Hz, 3'-H_{Ar}), 7.32-7.26 (2H, m, 4,5-H_{indol}), 7.03 (2H, d, $J = 7.7$ Hz, 2'-H_{Ar}), 6.9 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 4'-H_{Ar}), 6.74 (1H, dd, $J = 7.6, 7.7$ Hz, 6-H_{indol}), 6.66 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, 7-H_{indol}) ppm. **$^{13}\text{C RMN}$** (100 MHz): δ 165.3, 154.6, 150.1, 145.6, 134.3 (+), 129.4 (+), 126.3 (+), 125.4 (+), 122.7 (+), 117.8 (+), 116.2, 111.7 (+) ppm. **CG-EM**: t_R : 23.55 min; m/z (%): 222 (M^+ , 40), 194 (92), 167 (18), 118 (8), 90 (18), 77 (100), 63 (19), 51 (91). **Fórmula molecular**: C₁₄H₁₀N₂O (**P.M.**: 222.08 g/mol).

6.1.1.2. 3-(2-Cianofenilimino)-1,3-dihidro-indol-2-ona (**1b**)

A partir de la isatina 0.5 g (3.4 mmol), 2-cianoanilina 0.48 g (4.1 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (0.1 mL), en 50 mL de tolueno anhidro y utilizando dispositivo Dean-Stark, se obtuvo 0.4 g (1.62 mmol, 48%) del producto **1b**; $R_f = 0.4$ (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 184-185 °C; **IR** (KBr): 3255 $\nu_{(\text{NH})}$, 2229 $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$, 1751 $\nu_{(\text{NC}=\text{O})}$, 1666 $\nu_{(\text{NH})}$, 1616 $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$, 1461 $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$, 1338 $\nu_{(\text{C}-\text{N})}$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (400 MHz), isómero mayoritario: δ 9.03 (1H, br.s, H-N), 7.77-7.75 (1H, m, 5'-H_{Ar}), 7.68-7.63 (1H, m, 6-H_{indol}), 7.38-7.32 (2H, m, 5-H_{indol}, 6'-H_{Ar}), 7.15-7.10 (1H, m, 3'-H_{Ar}), 6.94 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 4-H_{indol}), 6.77 (1H, dd, $J = 7.6, 7.7$ Hz, 4'-H_{Ar}), 6.44 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, 7-H_{indol}) ppm. **Fórmula molecular**: C₁₅H₉N₃O (**P.M.**: 247.25 g/mol).

6.1.1.3. 3-(2-Metilfenilimino)-1,3-dihidro-indol-2-ona (**1c**)

A partir de la isatina 1 g (6.8 mmol), 2-metilanilina 0.87 g (8.2 mmol) y ácido acético glacial (0.1 mL), en 50 mL de etanol anhidro, se obtuvo 1.27 g (5.38 mmol, 79%) del producto **1c**; $R_f = 0.43$ (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 184-185 °C; **IR** (KBr): 3251 $\nu_{(\text{NH})}$, 1747 $\nu_{(\text{NC}=\text{O})}$, 1666 $\nu_{(\text{NH})}$, 1612 $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$, 1461 $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$, 1338 $\nu_{(\text{C}-\text{N})}$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (400 MHz): δ 9.72 (1H, br.s, H-N), 7.32-7.28 (m, 2H, 6H_{indol}, 5'-H_{Ar}), 7.23 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, 6'-H_{Ar}), 7.16 (1H, dd, $J = 7.8, 7.3$ Hz, 5-H_{indol}), 6.95 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 4-H_{indol}), 6.85 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, 3'-H_{Ar}), 6.74 (1H, dd, $J = 7.6, 8.3$ Hz, 4'-H_{Ar}), 6.5 (1H, d, $J = 7.66$ Hz, 7-H_{indol}), 2.16 (3H, s, Me) ppm. **$^{13}\text{C RMN}$** (100 MHz): δ 165.4, 154.7, 149.1, 145.4, 134.3 (+), 130.9, 126.7 (+), 126.2 (+), 126 (+), 125.3 (+), 123 (+), 116.6 (+), 111.8 (+), 17.7 (+) ppm. **CG-EM**: t_R : 23.54 min; m/z (%): 236 (M^+ , 51), 208 (100), 180 (16), 118 (6), 91 (19), 65 (26). **Fórmula molecular**: C₁₅H₁₂N₂O (**P.M.**: 236.09 g/mol).

6.1.1.4. 3-(2-Metoxifenilimino)-1,3-dihidro-indol-2-ona (**1d**)

A partir de la isatina 1 g (6.8 mmol), 2-metoxilanilina 1 g (8.2 mmol) y ácido acético glacial (0.1 mL), en 50 mL etanol anhidro, se obtuvo 1.24 g (4.92 mmol, 60%) del producto **1d**; $R_f = 0.33$ (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 177-179 °C; **IR** (KBr): 3170 $\nu_{(\text{NH})}$, 1735 $\nu_{(\text{NC}=\text{O})}$, 1654 $\nu_{(\text{NH})}$, 1612 $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$, 1461 $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$, 1334 $\nu_{(\text{C}-\text{N})}$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (400 MHz): δ 9.78 (1H, br.s, H-N), 7.29 (1H, dd, $J = 8.0, 6.9$ Hz, 6-H_{indol}), 7.23 (1H, dd, $J = 6.2, 8.0$ Hz, 5-H_{indol}), 6.93 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 3'-H_{Ar}), 7.0-6.9 (3H, m, 4-H_{indol}, 4', 5'-H_{Ar}), 6.76-6.75 (2H, m, 7-H_{indol}, 4'-H_{Ar}), 3.76 (3H, s, OMe) ppm. **$^{13}\text{C RMN}$** (100 MHz): δ 165, 155.3, 148.1, 145.2, 134.2 (+), 126.5 (+), 125.8 (+), 122.7 (+), 121 (+), 119.3 (+), 117.1

(+), 111.8 (+), 111.6 (+), 55.6 (+) ppm. **CG-EM**: t_R : 24.67 min; m/z (%): 252 (M^+ , 67), 237 (9), 224 (36), 195 (100), 180 (34), 117 (36), 92 (17), 77 (24). **Fórmula molecular**: $C_{15}H_{12}N_2O_2$ (**P.M.**: 252.09 g/mol).

6.1.1.5. N-(3-Indoliden)-2-cianoanilina (**2**)

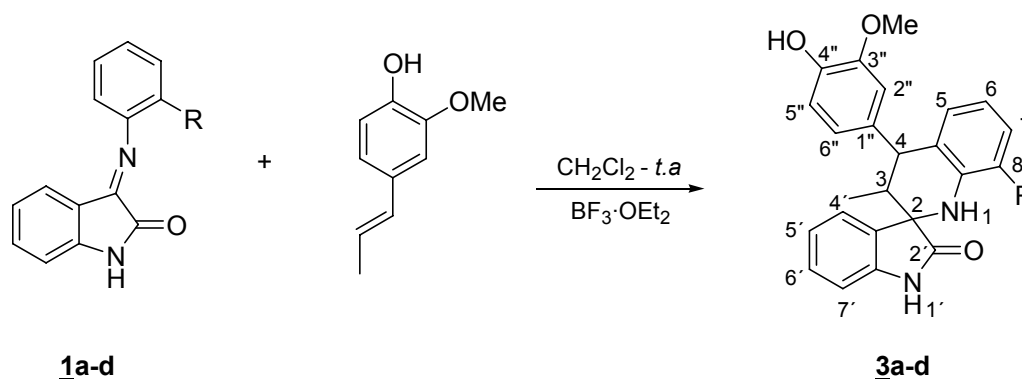
A partir de el indol-3-carbaldehído 1.18 g (8.14 mmol), 2-cianoanilina 1.15 g (9.77 mmol) y ácido acético glacial (744 mL) en 50 mL de tolueno anhidro y utilizando dispositivo Dean-Stark, se obtuvo 1.9 g (7.76 mmol, 95%) del producto **2**; R_f = 0.44 (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 207-208 °C; **IR** (KBr): 3386 $\nu_{(NH)}$, 2222 $\nu_{(C=N)}$, 1612 $\nu_{(C=N)}$, 1423 $\nu_{(C=C)}$, 1338 $\nu_{(C-N)}$ cm^{-1} . **CG-EM**: t_R : 29.34 min; m/z (%): 245 (M^+ , 100), 218(12), 190(8), 142(18), 116(19), 89(14). **Fórmula molecular**: $C_{16}H_{11}N_3$ (**P.M.**: 245.10 g/mol).

6.2. Espiroheterociclación de las cetiminas derivadas de la isatina: Generación de nuevas espiro-indolino-tetrahydroquinolinas (**3a-d**)

6.2.1. Metodología general

En un bulbo de reacción se disolvieron las cetiminas (**1a-d**) (1.00 mol) en diclorometano anhidro, manteniendo la atmosfera inerte mediante el paso de nitrógeno (N_2). Se adicionó el eterato de trifluoruro de boro ($BF_3 \cdot OEt_2$) (1.1 mol) con agitación constante. Después de 15 minutos se adicionó el isoeugenol (1.5 mol). El final de la reacción se controló por CCF. La masa de reacción se trató con 20 mL de solución acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio anhidro, posteriormente se concentró mediante vacío. El crudo correspondiente a las espiro-tetrahydroquinolinas (**3a-d**) (Esquema 36) se purificó mediante recristalización desde un mezcla heptano/AcOEt (1/1) o mediante cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice, usando mezclas de acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes.

Esquema 36 Obtención de las espiro-tetrahydroquinolinas **3a-d**



1a-d

3a-d

Comp.	2a	2b	2c	2d
R	H	CN	CH ₃	OCH ₃

6.2.1.1. 4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-espiro[indolino-3',2-quinolin]-2'-ona (**3a**)

A partir de la cetimina **1a** 0.4 g (1.8 *mmol*), eterato de trifluoruro de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) 0.28 g (1.98 *mmol*) e isoeugenol 0.44 g (2.7 *mmol*), se obtuvo 0.27 g (0.70 *mmol*, 39%) del producto **3a**; $R_f = 0.31$ (7:5 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 280-282 °C; **IR** (KBr): 3455 $\nu_{(\text{NH-indol})}$, 3336 $\nu_{(\text{NH-THQ})}$, 1712 $\nu_{(\text{NC=O})}$, 1600 $\nu_{(\text{NH})}$, 1265 $\nu_{(\text{ArC-O})}$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (400 MHz): δ 10.32 (1H, br.s, H-N), 7.8 (1H, s, 2''-H_{Ar}), 7.4 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, 8-H_{Ar}), 7.0-6.98 (2H, m, 7',5'-H_{Ar}), 6.91 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, 6'-H_{Ar}), 6.85 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 5''-H_{Ar}), 6.75 (1H, dd, $J = 6.7, 1.6$ Hz, 5-H_{Ar}), 6.7-6.6 (3H, m, 6,7,4'-H_{Ar}), 6.68 (1H, br.s, N-H), 6.59 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 6''-H_{Ar}), 5.54 (1H, s, H-O), 3.86 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, 4-H), 3.8 (3H, s, Me-O), 2.64 (1H, dc, $J = 11.8, 6.6$ Hz, 3-H), 0.53 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Hz, 3-Me) ppm. **$^{13}\text{C RMN}$** (100 MHz): δ 178.6, 146.9, 144.5, 142.4, 139.8, 135.2, 131.5, 130.1 (+), 129.1 (+), 127.3 (+), 125, 124.8 (+), 123.4 (+), 118.8 (+), 115.5 (+), 113.8 (+), 109.8 (+), 65.4 (espiro), 56.1 (+), 47.4 (+), 40.8 (+), 13.3 (+). **CG-EM**: t_R : 53.34 min; m/z (%): 386 (M^+ , 13), 343 (4), 254 (7), 235 (100), 115 (5). **Fórmula molecular**: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (**P.M.**: 386.44 g/mol).

6.2.1.2. 4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-8-ciano-3-metil-3,4-dihidro-espiro[indolino-3',2-quinolin]-2'-ona (**3b**)

A partir de la cetimina **1b** 0.30 g (1.21 *mmol*), eterato de trifluoruro de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) 0.19 g (1.3 *mmol*) e isoeugenol 0.3 g (1.8 *mmol*), se obtuvo 0.3 g (0.73 *mmol*, 60%) del producto **3b**; $R_f = 0.37; 0.47$ (7:5 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 258-260 °C; **IR** (KBr): 3513 $\nu_{(\text{NH-indol})}$, 3382 $\nu_{(\text{NH-THQ})}$, 1720 $\nu_{(\text{NC=O})}$, 1598 $\nu_{(\text{NH})}$, 1265 $\nu_{(\text{ArC-O})}$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (400 MHz): δ 10.51 (1H, br.s, H-N), 8.89 (1H, s, 2''-H_{Ar}), 7.4-6.5 (7H, m, H_{Ar}), 6.86 (d, $J = 7.7$ Hz, 5''-H_{Ar}), 6.58 (1H, br.s, H-N), 6.56 (1H, s, H-O), 6.55 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, 6''-H_{Ar}), 3.82 (1H, d, $J = 12$ Hz, 4-H), 3.7 (3H, s, Me-O), 2.32 (1H, dc, $J = 12.0, 6.6$ Hz, 3-H), 0.31 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Hz, 3-Me) ppm. **$^{13}\text{C RMN}$** (100 MHz): δ 177.4, 147.6, 146.2, 145.3, 142.1, 134.1 (+), 131.5 (+), 131.3, 128.6 (+), 125.5, 123.8 (+), 121.8 (+), 117.9, 115.9 (+), 109.4 (+), 93.6, 64.11 (espiro), 55.5 (+), 45.4 (+), 38.59 (+), 12.74 (+). **Fórmula molecular**: $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ (**P.M.**: 411.45 g/mol).

6.2.1.3. 4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3,8-dimetil-3,4-dihidro-espiro[indolino-3',2-quinolin]-2'-ona (**3b**)

A partir de la cetimina **1c** 0.3 g (1.27 *mmol*), eterato de trifluoruro de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) 0.2 g (1.3 *mmol*) e isoeugenol 0.3 g (1.8 *mmol*), se obtuvo 0.2 g (0.50 *mmol*, 40%) del producto **3c**; $R_f = 0.31$ (7:5 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 252-253 °C; **IR** (KBr): 3540 $\nu_{(\text{NH-indol})}$, 3344 $\nu_{(\text{NH-THQ})}$, 1710 $\nu_{(\text{NC=O})}$, 1592 $\nu_{(\text{NH})}$, 1276 $\nu_{(\text{ArC-O})}$ cm^{-1} . **$^1\text{H RMN}$** (400 MHz): δ 10.46 (1H, br.s, H-N), 8.79 (1H, s, 2''-H_{Ar}), 7.19 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.6, 1.3$ Hz, 6'-H_{Ar}), 6.96 (1H, d, $J = 7.6$ Hz 4'-H_{Ar}), 6.9 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.5, 0.84$ Hz, 5'-H_{Ar}), 6.85 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, 5''-H_{Ar}), 6.79 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 5-H_{Ar}), 6.72 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 6''-H_{Ar}), 6.66 (1H, br.s, H-N), 6.5 (1H, dd, $J = 8.0, 1.38$ Hz, 7-H_{Ar}), 6.37-6.36 (2H, m, 6,7'-H_{Ar}), 5.75 (1H, s, H-O), 3.8 (1H, d, $J = 12$ Hz, 4-H), 3.68 (3H, s, Me-O), 2.32 (1H, dc, $J =$

12, 6.6 Hz, 3-H), 2.01 (3H, s, 8-Me), 0.31 (3H, d, $J = 6.6$, Hz, 3-Me) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz): δ 178, 147.4, 144.9, 141.7, 141.4, 134.6, 132.4, 128.2 (+), 128 (+), 127 (+), 123.7 (+), 123.5, 121.7 (+), 121, 115.8 (+), 115.3 (+), 109.2 (+), 64.2 (espiro), 55.5 (+), 46.4 (+), 39.9 (+), 17.6 (+), 13.1 (+). **Fórmula molecular:** $\text{C}_5\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (**P.M.:** 400.47 g/mol).

6.2.1.4. 4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-8-metoxi-3,4-dihidro-espiro[indolino-3',2'-quinolin]-2'-ona (**3d**)

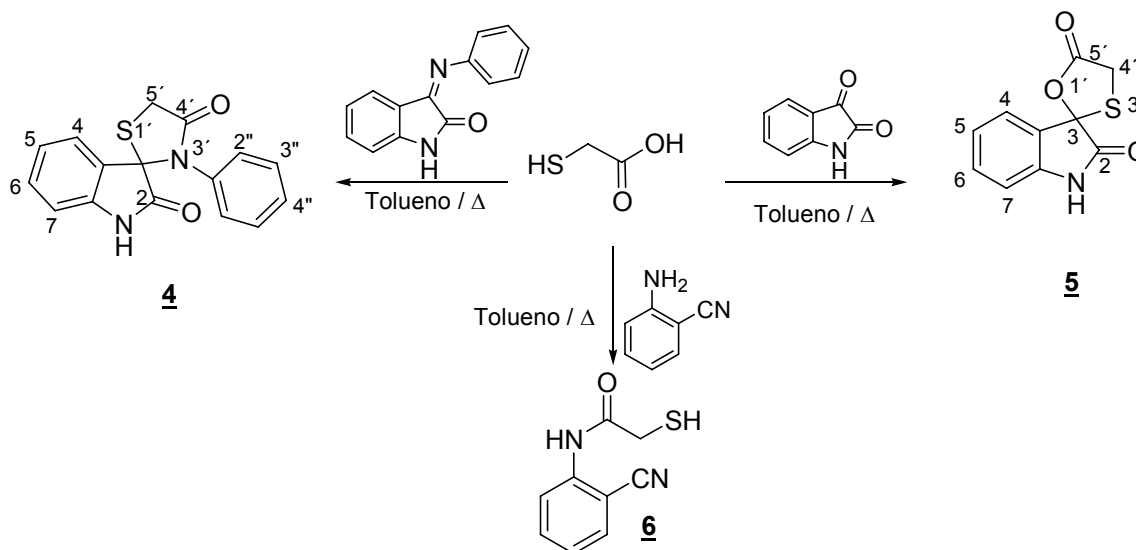
A partir de la cetimina **1d** 0.5 g (1.98 mmol), eterato de trifluoruro de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) 0.31 g (2.18 mmol) e isoeugenol 0.49 g (2.98 mmol), se obtuvo 0.31 g (0.50 mmol, 37%) del producto **3d**; $R_f = 0.47$ (7:5 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 252-253 °C; **IR** (KBr): 3382 $\nu_{(\text{NH-THQ})}$, 1712 $\nu_{(\text{NC=O})}$, 1589 $\nu_{(\text{NH})}$, 1300 $\nu_{(\text{ArC-O})}$ cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz): δ 10.32 (1H, br.s, H-N), 8.77 (1H, s, 2''-H_{Ar}), 7.34 (1H, d, $J = 7.3$, 7'-H_{Ar}), 7.24 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.8, 1.1$ Hz 5'-H_{Ar}), 7.01 (1H, dd, $J = 7.8, 7.32$ Hz, 6'-H_{Ar}), 6.82 (1H, d, $J = 7.68$ Hz, 4'-H_{Ar}), 6.73 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 5''-H_{Ar}), 6.7 (1H, br.s, H-N), 6.64 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 5-H_{Ar}), 6.6 (1H, d, $J = 7.78$ Hz, 6''-H_{Ar}), 6.39 (1H, dd, $J = 7.8, 7.9$ Hz, 6-H_{Ar}), 6.02 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 6''-H_{Ar}), 5.30 (1H, s, H-O), 4.13 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, 4-H), 3.72 (3H, s, Me-O), 3.71 (3H, s, Me-O), 2.38 (1H, dc, $J = 11.3, 6.7$ Hz, 3-H), 0.36 (3H, d, $J = 6.7$, Hz, 3-Me) ppm. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (**P.M.:** 416.17 g/mol).

6.3. Utilización del ácido α -mercaptoacético en la generación de nuevos heterociclos espiro-oxindol (**4,5**) y tioacetamida (**6**)

6.3.1. Metodología general

A una solución del correspondiente sustrato (1.0 mol) en tolueno anhidro (50 mL), se le adicionó ácido α -mercaptoacético (2.0 mol). La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 8-9 h, utilizando dispositivo Dean-Stark. Diferentes técnicas de purificación se emplearon dependiendo del producto (Esquema 37).

Esquema 37. Empleo del ácido α -mercaptoacético en la síntesis de nuevas moléculas **4-6**



6.3.1.1. 3'-Fenil-espiro[indolino-3,2'-tiazolidin]-2,4'-diona (4)

Se hizo reaccionar la aldimina 1a 0.5 g (2.25 mmol) y ácido α -mercaptoacético 0.31 mL (4.50 mmol) en 50 mL de tolueno anhidro a temperatura de reflujo durante 8 h. La masa de reacción se trató con 20 mL de solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio anhidro, posteriormente se concentró mediante vacío. El crudo correspondiente a la espirotiazolidinona (4) se purificó mediante recristalización desde un mezcla heptano/AcOEt (1:1). Se obtuvo 0.34 g (1.15 mmol, 52%) del producto 4; $R_f = 0.4$ (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 238-239 °C; **IR** (KBr): 3305 $\nu_{\text{(NH)}}$, 1731 $\nu_{\text{(NC=O)tiazol}}$, 1689 $\nu_{\text{(NC=O)indol}}$, 1616 $\nu_{\text{(NH)}}$, 1334 $\nu_{\text{(C-N)}}$ cm⁻¹; **¹H RMN** (400 MHz): δ 10.77 (1H, br.s, H-N), 7.52 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, 4-H_{indol}), 7.29 (2H, dd, $J = 7.77, 7.1$ Hz, 3''-H_{Ar}), 7.24-7.21 (2H, m, 6-H_{indol}, 4''-H_{Ar}), 7.03-6.99 (3H, m, 5-H_{indol}, 2''-H_{Ar}), 6.76 (1H, d, $J = 7.76$ Hz, 7-H_{indol}), 4.17 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, 5'-H_a), 4.01 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, 5'-H_b) ppm. **¹³C RMN** (100 MHz): δ 176, 171.6, 141.4, 136.1, 130.9 (+), 129.1 (2C,+), 128 (+), 127.8 (2C,+), 126.3 (+), 124.6, 122.6 (+), 110.5 (+), 69.3 (espiro), 32.2 (-) ppm. **CG-EM**: t_R : 28.29 min; m/z (%): 296 (M⁺, 71), 268 (57), 223 (100), 194 (86), 177 (18), 91 (13), 77 (53). **Fórmula molecular**: C₁₆H₁₂N₂O₂S (**P.M.**: 296.34 g/mol).

6.3.1.2. Espiro[indolino-3,2'-(1,3)oxatiolan]-2,5'-diona (5)

Se hizo reaccionar isatina 1 g (6.8 mmol) y ácido α -mercaptoacético 1.2 mL (13.6 mmol) en 50 mL de tolueno anhidro a temperatura de reflujo durante 9 h. Después de permitir alcanzar la temperatura ambiente, el sólido precipitado se filtró y se lavó con éter de petróleo. Se obtuvo 1.2 g (5.43 mmol, 80%) del producto 5; $R_f = 0.53$ (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 175-177 °C; **IR** (KBr): 3178 $\nu_{\text{(NH)}}$, 1781 $\nu_{\text{(C=O)}}$, 1739 $\nu_{\text{(NC=O)}}$, 1619 $\nu_{\text{(NH)}}$, 1461 $\nu_{\text{(C=C)}}$, 1334 $\nu_{\text{(C-N)}}$ cm⁻¹; **¹H RMN** (400 MHz): δ 7.96 (1H, br.s, H-N), 7.51 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, 7-H_{Ar}), 7.39 (1H, dd, $J = 7.7, 7.2$ Hz, 5-H_{indol}), 7.15 (1H, dd, $J = 7.5, 7.6$ Hz, 6-H_{indol}), 6.9 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 7-H_{indol}), 4.47 (1H, d, $J = 16$ Hz, 4'-H_a), 3.83 (1H, d, $J = 16$ Hz, 4'-H_b) ppm. **¹³C RMN** (100 MHz): δ 174.5, 171.7, 140.7, 132.4 (+), 126.6 (+), 123.9 (+), 123, 110.9 (+), 88.3 (espiro), 32.9 (+) ppm. **CG-EM**: t_R : 20.93 min; m/z (%): 221 (M⁺, 11), 177 (25), 148 (100), 117 (32), 90 (31). **Fórmula molecular**: C₁₀H₇NO₃S (**P.M.**: 221.23 g/mol).

6.3.1.3. N-(2-Cianoanilina)-2-mercaptoacetamida (6)

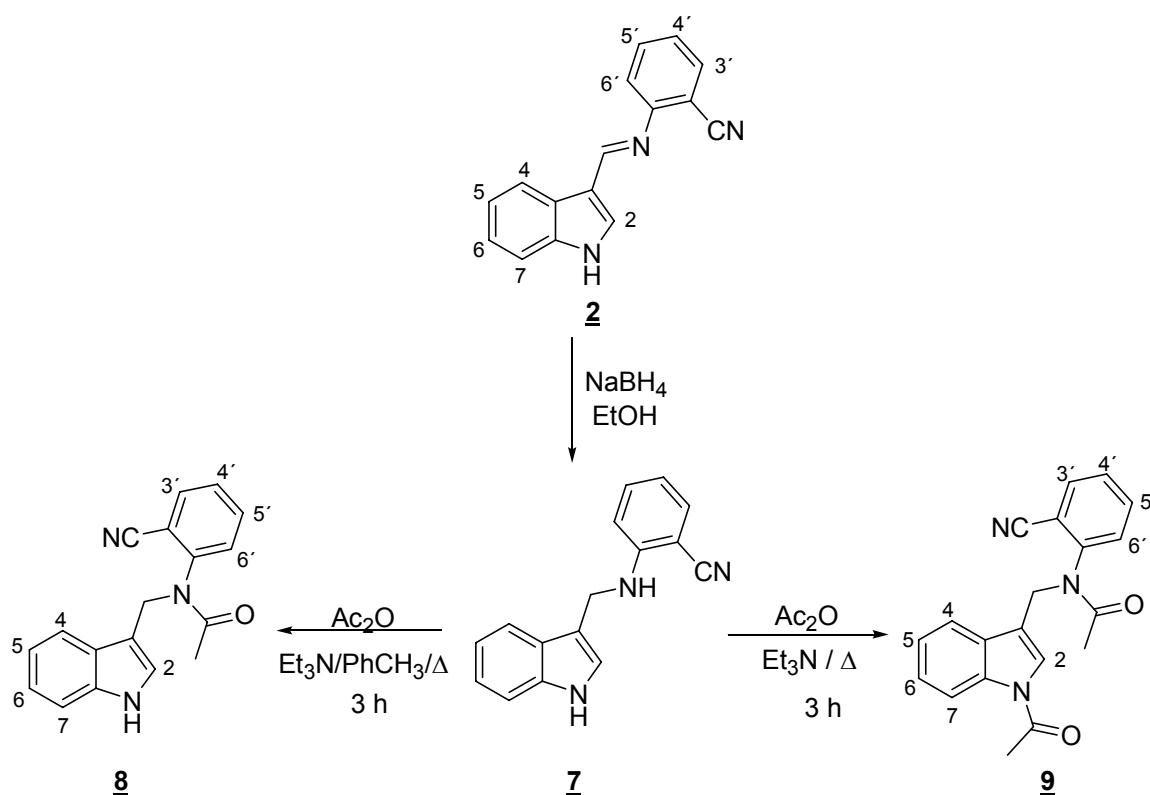
Se hizo reaccionar 2-cianoanilina 1 g (8.47 mmol) y ácido α -mercaptoacético 1.2 mL (16.9 mmol) en 50 mL de tolueno anhidro a temperatura de reflujo durante 8 h. La masa de reacción se trató con 20 mL de solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio anhidro, posteriormente se concentró mediante vacío. El crudo correspondiente a la acetamida (6) se purificó mediante cromatografía en columna empleando mezclas de éter de petróleo y acetato de etilo como eluyentes (3:1). Se obtuvo 0.2 g (1.04 mmol, 12%) del producto 6; $R_f = 0.33$ (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 186-188 °C; **IR** (KBr): 3255 $\nu_{\text{(NH)}}$, 2225 $\nu_{\text{(C=N)}}$, 1673 $\nu_{\text{(NC=O)}}$, 1604 $\nu_{\text{(NH)}}$, 1461 $\nu_{\text{(C=C)}}$, 1334 $\nu_{\text{(C-N)}}$ cm⁻¹; **¹H RMN**

(400 MHz): δ 10.37 (1H, br.s, H-N), 7.82 (1H, dd, $J = 7.4, 1.18$ Hz, 6-H_{Ar}), 7.7-7.6 (2H, m, 3,4-H_{Ar}), 7.36 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.4, 1.7$ Hz, 5-H_{Ar}), 3.84 (2H, s, -CH₂), 3.34 (1H, br.s, H-S) ppm. ¹³C RMN (100 MHz): δ 167.3, 140.1, 134.2 (+), 133.3 (+), 126.2 (+), 125.1 (+), 117, 107.3, 42.8 (-) ppm. **CG-EM**: t_R : 14.28 min; m/z (%): 192 (M⁺, 19), 145 (11), 118 (100), 102 (4), 90 (11). **Fórmula molecular**: C₉H₈N₂OS (**P.M.**: 192.04 g/mol).

6.4. Construcción de nuevas moléculas indólicas C-3-arilaminometil sustituidas y sus respectivas acetamidas.

Las Nuevas moléculas indólicas fueron preparados vía el siguiente esquema (Esquema 38).

Esquema 38. Generación nuevas moléculas indólicas C-3-arilaminometil sustituidas y sus respectivas acetamidas



6.4.1. 2-[(1H-Indol-3-ilmetil]aminobenzonitrilo (**7**)

En un balón de fondo redondo de 250 mL se disolvió 2.0 g (8.16 mmol) de la aldimina **7** en 100 mL etanol anhidro. Se adicionó lentamente, por porciones 1.54 g (40.7 mmol) de NaBH₄ con agitación magnética vigorosa. Después de la adición del agente reductor se calentó a temperatura de reflujo durante 90 min, se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se adicionó 100 mL de agua destilada. El sólido blanco precipitado se filtró y se secó al vacío. Se obtuvo 1.4 g (5.67 mmol, 70%) del producto **8**; $R_f = 0.43$ (3:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 148-149 °C; **IR** (KBr): 3402 $\nu_{(NH)}$, 3352 $\nu_{(NH-indol)}$, 2218

$\nu_{(C=N)}$, 1605 $\nu_{(NH)}$, 1419 $\nu_{(C=C)}$, 1335 $\nu_{(C-N)}$ cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz): δ 8.12 (1H, br.s, H-N), 7.63 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 4- H_{indol}), 7.22 (1H, dd, $J = 8.8, 6.1$ Hz, 5'- H_{Ar}), 7.40-7.36 (3H, m, 2,5,6- H_{indol}), 7.17-7.3 (2H, m, 7- H_{indol} , 3'- H_{Ar}), 6.81 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, 6'- H_{Ar}), 6.68 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, 4'- H_{Ar}), 4.84 (1H, br.s, H-N), 4.56 (2H, d, $J = 4.9$ Hz, $-\text{CH}_2$) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz): δ 150.2, 136, 134 (+), 132 (+), 126, 122.7 (+), 122.5 (+), 119.9 (+), 118.6 (+), 117, 116 (+), 112.3, 111.3 (+), 110.9 (+), 95.6, 39.4 (-) ppm. **CG-EM**: t_R : 26.42 min; m/z (%): 247 (M^+ , 7), 207(8), 149(9), 130(100), 118(36), 102(23), 91(18). **Fórmula molecular**: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3$ (**P.M.**: 247,11 g/mol).

6.4.2. N-(2-Cianofenil)-N-(1H-indol-3-ilmetil)-acetamida (**8**)

A una mezcla de la amina **8** 1 g (4,05 mmol) en 20 mL de tolueno anhidro, se le adicionó anhídrido acético 1.65 g (1.5 mL, 16.2 mmol) y trietilamina 1.22 g (1.7 mL, 12.1 mmol). La mezcla resultante se calentó a una temperatura de 70 °C durante 3 h. La masa de reacción se trató con 30 mL de solución acuosa de NaCO_3 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio anhidro, posteriormente se concentró mediante vacío. El crudo correspondiente a la acetamida **9** se purificó mediante cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice, usando mezclas de acetato de etilo y éter de petróleo (10:1) como eluyentes. Se obtuvo 0.5 g (1,73 mmol, 43%) del producto **9**; $R_f = 0.43$ (3:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 144-145 °C; **IR** (KBr): 3342 $\nu_{(NH)}$, 2211 $\nu_{(C=N)}$, 1701 $\nu_{(NC=O)}$, 1674 $\nu_{(N-H)}$, 1450 $\nu_{(C=C)}$, 1371 $\nu_{(C-N)}$ cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz): δ 8.44 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 6'- H_{Ar}), 7.57 (1H, ddd, $J = 7.7, 7.3, 1.1$ Hz, 4- H_{indol}), 7.40-7.35 (4H, m, 5,7- H_{indol} , 4',5'- H_{Ar}), 7.31 (ddd, $J = 7.7, 7.3, 1.1$ Hz, 6- H_{indol}), 6.76-6.71 (2H, m, 2- H_{indol} , 3'- H_{Ar}), 4.95 (1H, br.s, H-N), 4.55 (2H, s, CH_2), 2.58 (3H, s, Me) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz): δ 168, 149, 136, 134 (+), 132.8 (+), 128.9, 125.7 (+), 123.8 (+), 123 (+), 118.9 (+), 118.7 (+), 117.7, 117.2 (+), 116, 111 (+), 96.2, 39.3 (+), 23.9 (-) ppm. **CG-EM**: t_R : 27.94 min; m/z (%): 289 (M^+ , 12), 246(3), 190(8), 172(23), 130(100), 118(22), 102(11), 77(9). **Fórmula molecular**: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ (**P.M.**: 289.33 g/mol).

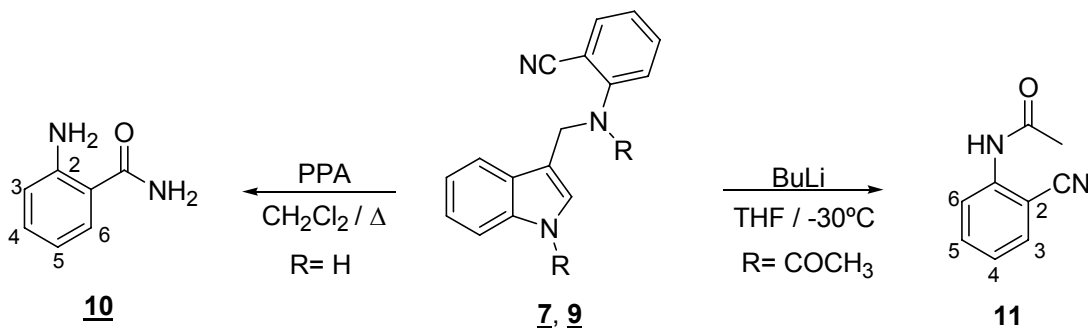
6.4.3. N-(1-Acetil-1H-indol-3-ilmetil)-N-(2-cianofenil)-acetamida (**9**)

Una solución de la amina **8** 0.5 g (2.02 mmol), 10.8 g (10 mL, 98 mmol) de anhídrido acético y 0.44 g (0.6 mL, 4.3 mmol) de trietilamina se calentó a una temperatura de 100 °C durante 3 h. La masa de reacción se trató con 50 mL de solución acuosa de NaOH y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio anhidro, posteriormente se concentró mediante vacío. El crudo correspondiente a la diacetamida **10** se purificó mediante cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice, usando mezclas de acetato de etilo y éter de petróleo (2:1) como eluyentes. Se obtuvo 0.53 g (1.60 mmol, 80%) del producto **10**; $R_f = 0.5$ (1:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 124-125 °C; **IR** (KBr): 2229 $\nu_{(C=N)}$, 1704 $\nu_{(NC=O)}$, 1654 $\nu_{(NC=O)}$, 1658 $\nu_{(N-H)}$, 1454 $\nu_{(C=C)}$, 1348 $\nu_{(C-N)}$ cm^{-1} . **CG-EM**: t_R : 28.52 min; m/z (%): 331 (M^+ , 12), 289(7), 246(7), 172(9), 130(100), 118(10), 102(7), 77(7). **Fórmula molecular**: $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (**P.M.**: 331.13 g/mol).

6.5. Estudio del proceso de ciclación intramolecular de la indol(amida)amina (7). Intentos de ciclación bajo condiciones ácidas y básicas.

Estudio del proceso de ciclación intramolecular de las amidas (7,9) hacia la construcción del esqueleto isomero de la paulonas arajó los resultados presentados en el Esquema 39.

Esquema 39. Los resultados de las ciclaciones intramoleculares de las acetamidas 7,9



6.5.1 Ciclación intramolecular bajo condiciones ácidas (PPA): formación de la 2-aminobenzamida (10)

A una solución de la amina 7 0.3 g (1.21 *mmol*) en 15 mL de diclorometano se le adicionó el ácido polifosfórico en relación 1:10 p/p. La mezcla obtenida se calentó a temperatura de reflujo durante 5 h. El control por cromatografía en capa fina (CCF) señaló la finalización de la reacción. La masa de reacción se trató con solución concentrada de hidróxido de amonio, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). La fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio anhidro, posteriormente se concentró mediante vacío. El crudo correspondiente a la amida 10 se purificó mediante cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice, usando mezclas de acetato de etilo y éter de petróleo (1:1) como eluyentes. Se obtuvo 0.06 g (0.44 *mmol*, 38%) del producto 10; $R_f = 0.38$ (1:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 108-109 °C; **IR** (KBr): 3409 $\nu_{(N-H)}$, 1648 $\nu_{(NC=O)}$, 1654 $\nu_{(C=O)}$, 1585 $\nu_{(N-H)}$, 1450 $\nu_{(C-N)}$ cm^{-1} **CG-EM:** t_R : 11.33 min; m/z (%): 136 (M^+ , 75), 119(100), 92(81), 65(43), 52(13). **Fórmula molecular:** $C_7H_8N_2O$ (**P.M.:** 136.06 *g/mol*).

6.5.2 Ciclación intramolecular bajo condiciones básicas (BuLi): formación de la N-(2-cianofenil)acetamida (11)

A una solución de la diamida 9 0.3 g (0.91 *mmol*) en 10 mL de tetrahidrofurano anhidro y a una temperatura de -30 °C, se le adicionó la 1.6 M solución de BuLi 0.85 mL (1.36 *mmol*) en hexano con flujo constante de nitrógeno. Después de una hora a esta temperatura, se retiró el enfriamiento y la reacción permaneció en agitación a temperatura ambiente durante tres horas. El control por cromatografía en capa fina (CCF) señaló la finalización de la reacción. La masa de reacción se trató con 20 mL de

agua y luego con solución concentrada de hidróxido de amonio; y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). La fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio anhidro, posteriormente se concentró mediante vacío. El crudo correspondiente a la amida **11** se purificó mediante recristalización desde un mezcla de heptano: diclorometano (2:1). Se obtuvo 0.11 g (0.11 mmol, 37%) del producto **11**; $R_f = 0.5$ (1:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 108-109 °C; **IR** (KBr): 3328 $\nu_{(N-H)}$, 2233 $\nu_{(C=N)}$, 1681 $\nu_{(NC=O)}$, 1585 $\nu_{(N-H)}$ cm^{-1} ; **CG-EM**: t_R : 9.82 min; m/z (%): 160 (M^+ , 12), 118(100), 91(12), 64(5). **Fórmula molecular**: $C_9H_8N_2O$ (**P.M.**: 160.06 g/mol).

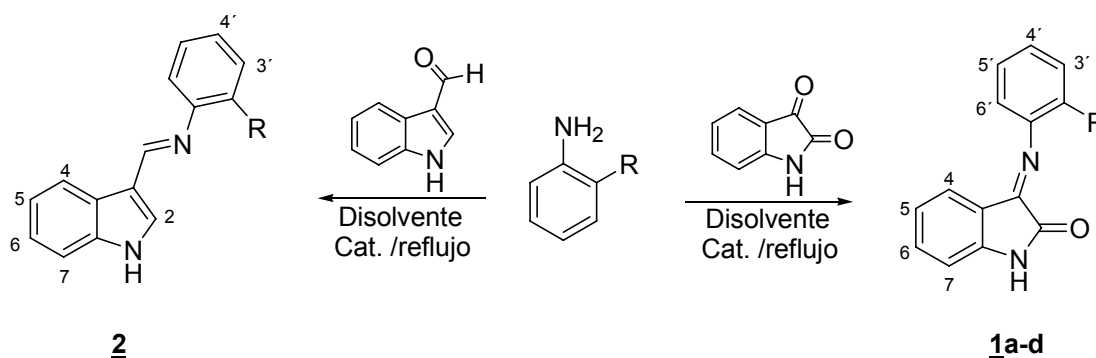
7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El diseño racional de procedimientos óptimos y reproducibles es de vital importancia en cualquier matiz científica. Nuestro interés en los compuestos heterocíclicos que incorporan el núcleo indólico nos permitió desarrollar e implementar rutas sintéticas clásicas para la construcción de nuevas moléculas indólicas C-3- aminometil sustituidas y espiro-C-3-oxoindol. El estudio se inició con la preparación de las correspondientes bases de *Schiff* derivadas de la isatina y 3-formilindol. En una segunda etapa, las cetiminas derivadas de la isatina se utilizaron como componentes azadienos en la reacción de aza Diels-Alder, generando de esta manera importantes miembros espiro-indolino-1,2,3,4-tetrahydroquinolinicos. La utilización del ácido α -mercaptoacético, en la tercera etapa, suministró derivados espiránicos. En la cuarta etapa, se generaron nuevas acetamidas regioselectivamente; finalmente, se estudió el proceso de ciclación intramolecular a la posición C-2 del núcleo indólico empleando diversas rutas.

7.1. Obtención de las cetiminas 3-(Arimilino)-1,3-dihidro-indol-2-ona (**1a-d**) y aldimina N-(3-indoliden)-2-cianoanilina (**2**)

En la primera etapa de nuestro plan sintético se realizó la síntesis de las bases de *Schiff* **1a-d** y **2** mediante condensación de la isatina y 3-formilindol con diferentes aminoarenos *o*-sustituidos, respectivamente (Esquema 35).

Esquema 35. Obtención de las cetiminas 3-(Arimilino)-1,3-dihidro-indol-2-ona (**1a-d**) y aldimina N-(3-indoliden)-2-cianoanilina (**2**)



Comp.	1a	1b	1c	1d	2
R	H	CN	CH ₃	OCH ₃	H

Aprovechando la presencia de la función de la cetona (aldehído) en los dos sustratos, se obtuvieron las respectivas iminas con rendimientos que oscilaron entre 48-95%. Las iminas provenientes del componente amínico 2-cianoanilina, no fue posible sintetizarlas empleando etanol como disolvente; sólo se obtuvieron empleando tolueno anhidro. Este comportamiento es debido al fuerte efecto inductivo negativo (-I) que ejerce el grupo ciano, lo que se refleja en la disminución de la nucleofilia del átomo de nitrógeno (NH₂), dificultando de esta manera la condensación. Todas las iminas preparadas se obtuvieron como sólidos estables de color amarillo para el caso de las cetiminas **1a-d** y blanco para la aldimina **2**.

La espectroscopia infrarroja se utilizó inicialmente para la caracterización de las bases de *Schiff* sintetizadas, identificando las bandas de absorción típicas para iminas y demás grupos presentes en las estructuras; indicando, de esta manera, la coherencia entre los grupos funcionales presentes en las moléculas sintetizadas y las bandas de absorción observadas (Tabla 1).

Tabla 1. Bandas de absorción IR características de las iminas **1a-d** y **2**

Bandas de absorción IR (cm ⁻¹)							
Comp.	Vib. T N-H	Vib. T C≡N	Vib. T NC=O	Vib. Flex N-H	Vib. T C=N	Vib. T C=C	Vib. T C-N
1a	3162	----	1743	1650	1616	1461	1334
1b	3255	2229	1751	1666	1616	1461	1338
1c	3251	----	1747	1666	1612	1461	1338
1d	3170	----	1735	1654	1612	1461	1334
2	3386	2222	----	1585	1612	1423	1338

En los espectros de infrarrojo de estos compuestos, es evidente la presencia de la tensión N-H del núcleo indólico. La existencia de la bandas debidas a la vibración de tensión del carbonilo amídico en la región de 1735-1751 cm⁻¹ (excepto **2**) y el estiramiento C=N, banda aguda e intensa característica de iminas es una fuerte evidencia del éxito del proceso de condensación desarrollado (Figura 16). Otras bandas importantes encontradas corresponden a las vibraciones de flexión NH (amida) alrededor de 1650 cm⁻¹, la tensión del C-N entre 1334-1338 cm⁻¹ y la tensión C=C (arilo) en 1461-1423 cm⁻¹.

El análisis por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM) confirmó el peso correspondiente a la fórmula molecular condensada de estos derivados (Tabla 2).

La figura 17 muestra el espectro de masas de la cetimina **1d**. En éste, se destacan la presencia de pico correspondiente al ión molecular (m/z = 252), así como el generado por pérdida de CO (m/z = 224), característica observada en toda la serie de cetiminas.

Figura 16. Espectro infrarrojo de la cetimina 3-(2-Metilfenilimino)-1,3-dihidro-indol-2-ona **1c**

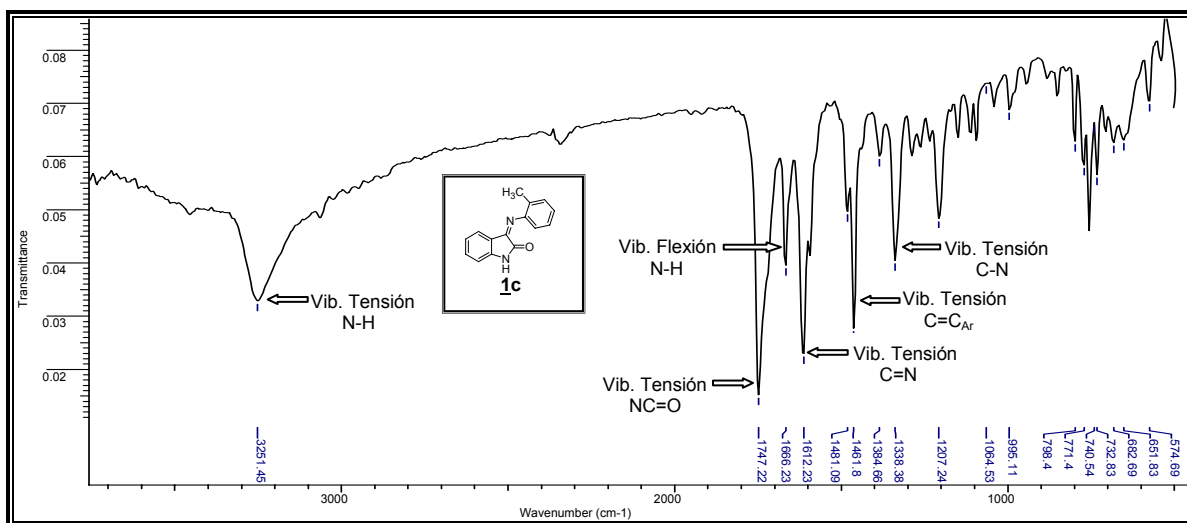
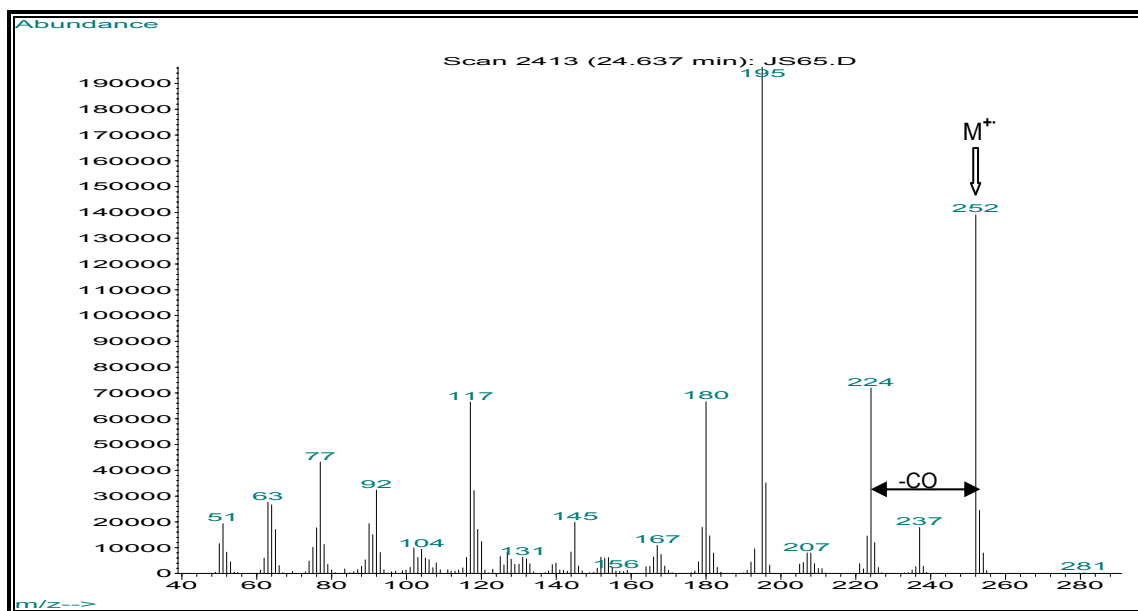


Tabla 2. Características de las bases de Schiff **1a-d** sintetizadas

Comp.	Formula molecular	PM (g/mol)	EM (M ⁺ , m/z)	t _R (min)	R _f [*]	P.f (°C)	Rend. (%)
1a	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O	222.08	222	23.5	0.40	193-195	86
1b	C ₁₅ H ₉ N ₃ O	247.25	247	25.7	0.40	184-185	48
1c	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O	236.09	236	23.5	0.43	184-185	79
1d	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂	252.09	252	24.7	0.33	177-179	60
2	C ₁₆ H ₁₁ N ₃	245.10	245	29.3	0.44	207-208	95

* Placas Silufol UV254, Eter de Petróleo : Acetato etilo (2:1)

Figura 17. Espectro de masas de la cetimina **1d**

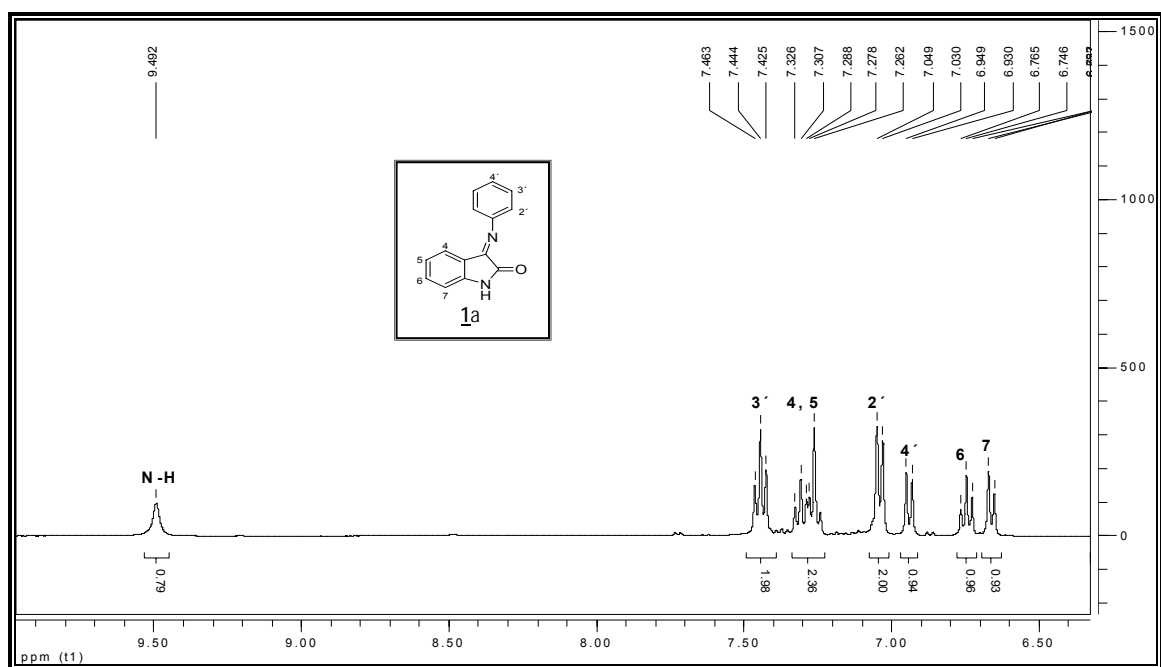


Finalmente, para confirmar la estructura de las iminas (**1a-d**), se realizó análisis por espectroscopia de resonancia magnética nuclear ($^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$) (ver anexos III).

En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ de la cetimina **1a** (Figura 18) se puede apreciar a simple vista el carácter aromático de la molécula, pues todas las señales aparecen en ésta región del espectro.

De este espectro se puede resaltar los protones $2'\text{-H}$ y $3'\text{-H}$, los cuales resuenan como dobleta y doble dobleta, respectivamente. Así mismo, se aprecia un singulete ancho cerca de 9.72 ppm asignado al protón N-H del sistema oxoindólico.

Figura 18. Espectro $^1\text{H-RMN}$ del compuesto **1a**



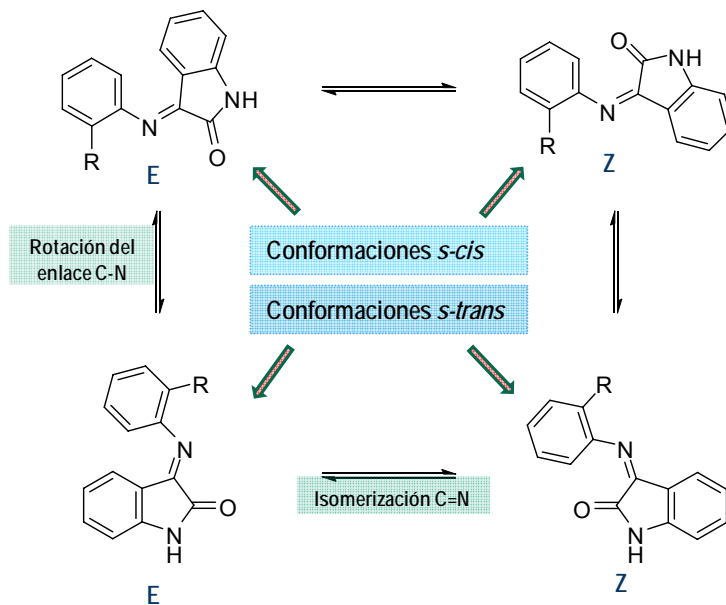
Al analizar el espectro $^1\text{H-RMN}$ de la cetimina **1b**, fue evidente la presencia de isómeros (relación 2.2:1), característica no observada en las demás cetiminas. Una posible explicación a este comportamiento, es dada, teniendo en cuenta las posibles conformaciones y configuraciones adoptadas por estas estructuras.

Las iminas suelen existir en dos configuraciones *E* y *Z*, dependiendo de las características del sustituyente, que en nuestro caso correspondería al fragmento arílico ubicado en la posición C-3 del núcleo oxoindólico; sin embargo, existe preferencia al isómero más estable termodinámicamente, el *E* (Esquema 40).

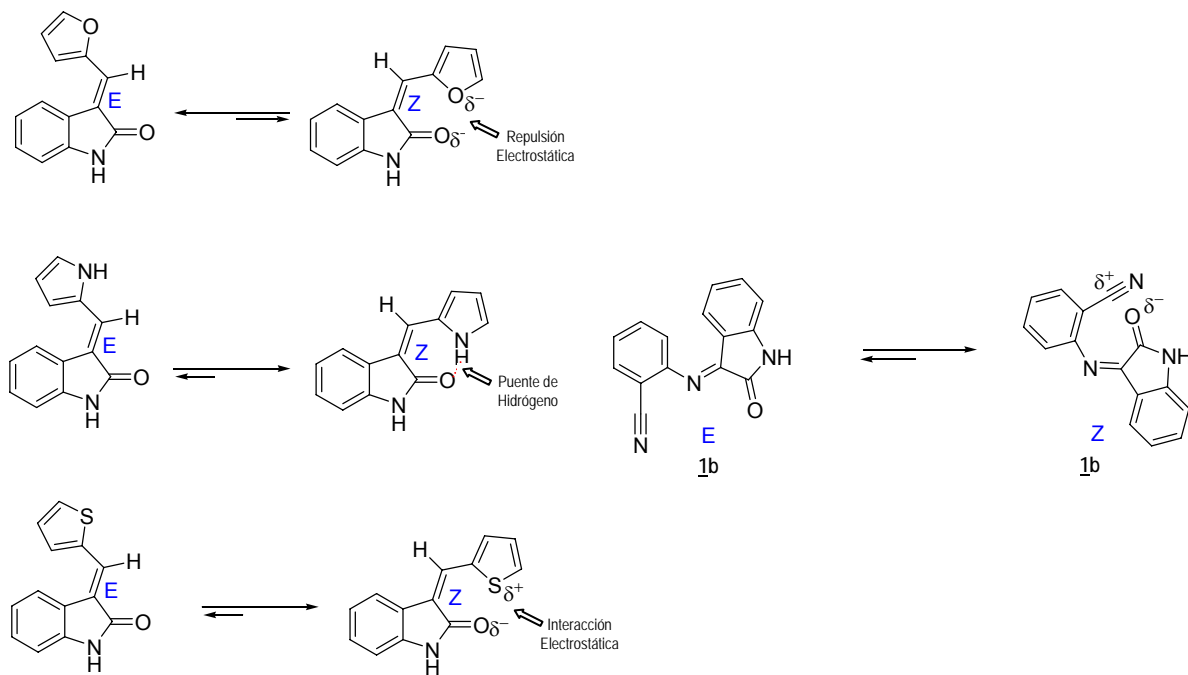
Los reportes de la literatura acerca de la elucidación estructural de cetiminas derivadas de la isatina, donde se menciona este tipo de isomería son limitados [128]; sin embargo, para el caso de derivados 3-(benciliden)indolin-2-ona, éste comportamiento es bien conocido [129]. Así, se cree, que la presencia del isómero *Z* de la cetimina **1b**, se debe

a la interacción electrostática entre el átomo de carbono del sustituyente ciano y el oxígeno carbonílico del sistema oxoindólico (Esquema 41).

Esquema 40. Posibles configuraciones de las imina **1**



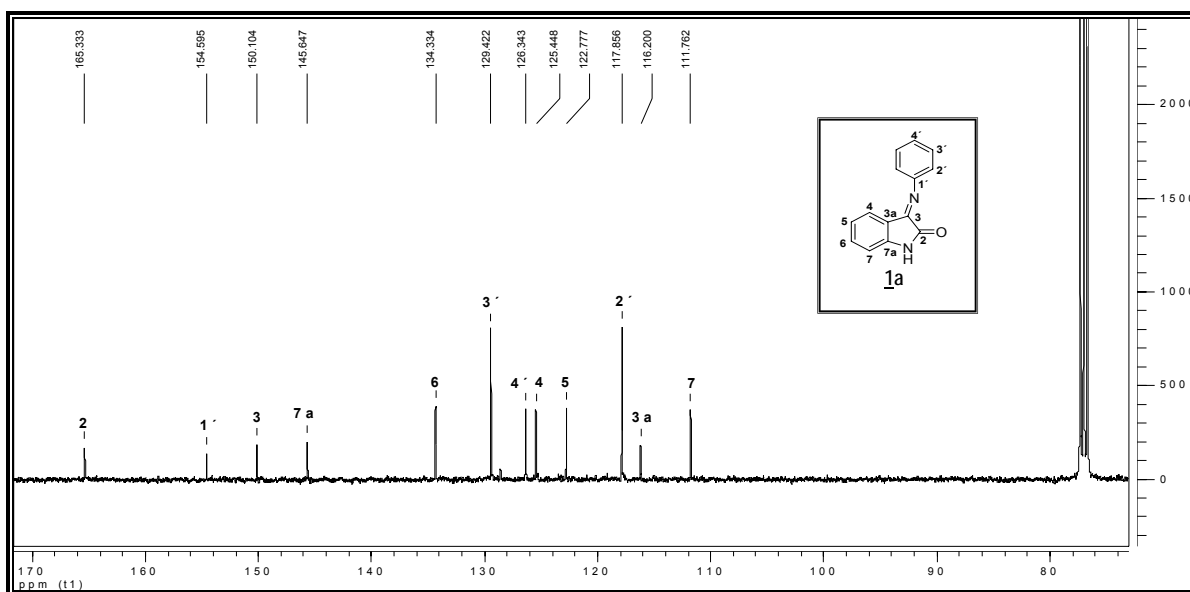
Esquema 41. Posible isomerización de la cetimina **1b**: estabilización por interacción electrostática



Para las demás cetiminas no es posible este tipo de estabilización, pues los sustituyentes (H, Me, OMe) no poseen las polarizaciones necesarias para interactuar con el átomo de oxígeno carbonílico. Estas evidencias concuerdan con lo observado en los espectros ^1H -RMN, donde sólo se encontró isómeros para la cetimina **1b**.

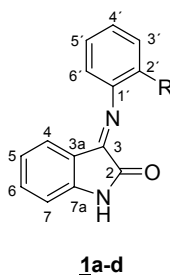
El análisis de los espectros de ^{13}C -RMN confirmó las estructuras de las moléculas sintetizadas. En la figura 19 se muestra el espectro de la cetimina **1a**, en el cual se aprecia claramente el carácter aromático de la molécula. Señales características, tales como la correspondiente del átomo de carbono de la funcionalidad imina C=N (C-3) alrededor de 150 ppm, así como la señal fuertemente desplazada a campo bajo (165 ppm), característica de la función carbonilo amida (C-2), fueron identificadas.

Figura 19. Espectro RMN- ^{13}C del compuesto **1a**



Los datos espectrales ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de las iminas **1a-d** se registran en las tablas 3 y 4, respectivamente.

Tabla 3. Datos espectrales de ^1H -RMN de las cetiminas sintetizadas **1a-d**



Datos de ¹ H-RMN (δ [ppm], multiplicidad, J [Hz])										
Comp.	N-H	4-H	5-H	6-H	7-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H
1a	9.49 br.s	7.26-7.32 m	7.26-7.32 m	6.74, dd J = 7.6 J = 7.7	6.66, d J = 7.7	7.03, d J = 7.7	7.44, dd J = 7.7 J = 7.8	6.90, d J = 7.8	-----	-----
1b	9.03 br.s	6.94, d J = 7.7	7.32-7.38 m	7.63-7.68 m	6.44, d J = 7.7	---	7.10-7.15 m	6.77, dd J = 7.6 J = 7.8	7.75-7.77 m	7.32-7.38 m
1c	9.72 br.s	6.95, d J = 7.8	7.16, dd J = 7.8 J = 7.3	7.28-7.32 m	6.50, d J = 7.7	Me 2.16, s	6.85, d J = 7.6	6.74, dd J = 7.6 J = 8.3	7.28-7.32 m	7.23, d J = 7.5
1d	9.78 br.s	6.9-7.0 m	7.23, dd J = 8.0 J = 6.2	7.29, dd J = 6.2 J = 8.0	6.75-6.76 m	OMe 3.76, s	6.93, d J = 7.8	6.75-6.76 m	6.9-7.0 m	6.9-7.0 m

*isómero mayoritario

Tabla 4. Datos espectrales de ¹³C-RMN de las cetiminas sintetizadas **1a,c,d**

Datos de ¹³ C-RMN (δ [ppm])															
Comp.	R	2-C	3-C	3a-C	4-C	5-C	6-C	7-C	7a-C	1'-C	2'-C	3'-C	4'-C	5'-C	6'-C
1a	---	165.3	150.1	116.2	125.4	122.7	134.3	111.7	145.6	154.6	117.8	129.4	126.3	-----	-----
1c	17.7	165.4	154.7	116.6	125.3	123.1	134.3	111.8	145.4	149	130.9	126.7	116.6	126	126.1
1d	55.6	165.2	155	117.1	122.7	121.2	134.2	111.6	145	138.8	119.3	125.8	126.5	111.8	148

Hace falta mencionar otra vez que son limitados los reportes en la literatura de síntesis de cetiminas, a partir de la isatina y anilinas 2-sustituidas. Así que las iminas generadas en esta etapa representan una nueva serie de compuestos que pueden ser útiles tanto en síntesis orgánica como en ensayos biológicos. Esta última afirmación es bien conocida para una amplia gama de cetiminas, debido a sus interesantes actividades biológicas [130,131].

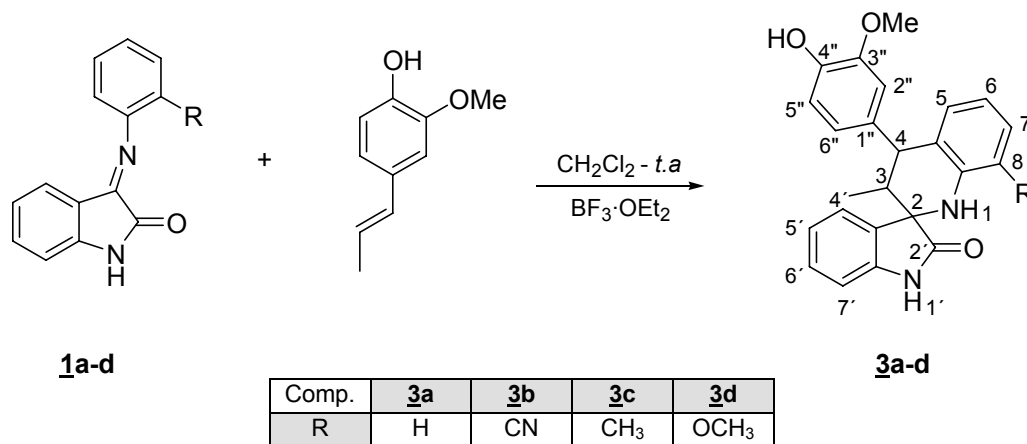
Gracias a las diferentes técnicas instrumentales utilizadas se logró confirmar que la estructura de las moléculas sintetizadas corresponde a las esperadas, por lo cual nuestra siguiente etapa consiste en la utilización de las cetiminas **1a-d** como precursores estratégicos en la generación de nuevas espiro-indolino-tetrahydroquinolinas.

7.2. Espiroheterociclación de las cetiminas derivadas de la isatina: Generación de nuevas espiro-indolino-tetrahydroquinolinas (**3a-d**)

Debido al interés constante por las actividades farmacológicas de los alcaloides espiránicos con base de la isatina, en esta etapa de la investigación se diseñó y se realizó la construcción de un nuevo sistema espiroheterocíclico, con la unión de la

isatina y la tetrahidroquinolina sustituida. La preparación de estos sistemas se realizó a partir de las cetiminas derivadas de la isatina **1a-d**, y el dienófilo natural isoeugenol, vía reacción aza Diels-Alder (Esquema 36).

Esquema 36 Obtención de las espiro-indolino-tetrahydroquinolinas **3a-d**



Las nuevas moléculas incorporan en sus estructuras dos sistemas de alta relevancia sintética y sobre todo biológica, esto es, el fragmento 2-oxoindólico [132-136] espiroanelado con el sistema tetrahidroquinolínico.

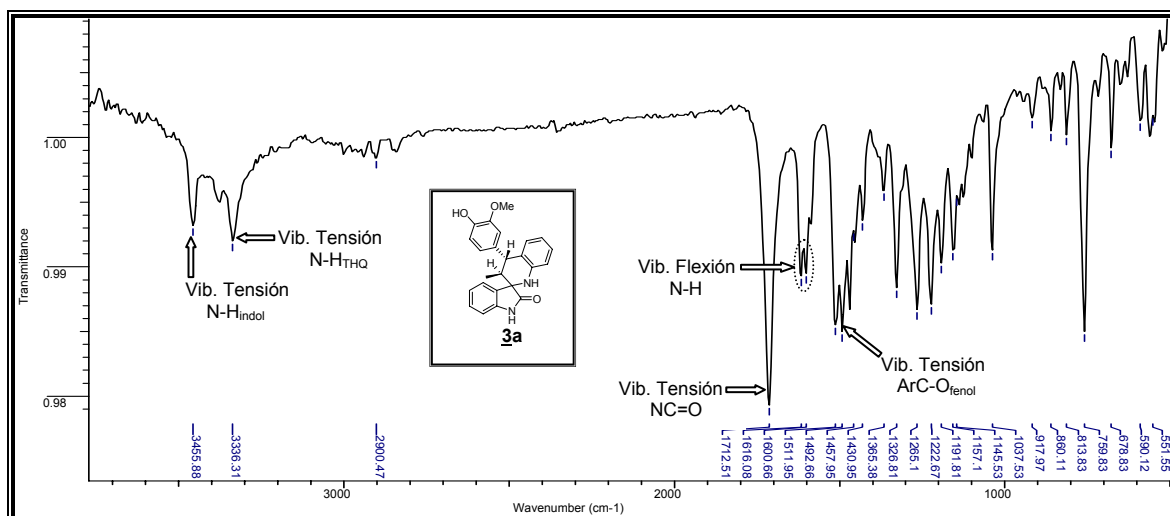
La síntesis se realizó a temperatura ambiente y con tiempos de reacción moderadamente cortos (2-3 h). Se utilizó diclorometano como disolvente y BF₃·OEt₂ como catalizador ácido de Lewis.

El empleo del isoeugenol representa una gran ventaja en las cicloadiciones [4+2] tipo Diels-Alder, debido a las características estructurales que lo convierten en un excelente dienófilo activado. La presencia de sustituyentes electrodonadores (OH y OMe) en el anillo aromático conlleva a la activación del fragmento olefinico mediante incremento de la energía del LUMO, favoreciendo de esta manera la reacción.

Las nuevas espiro-indolino-tetrahydroquinolinas (**3a-d**) preparadas se obtuvieron como sólidos de color amarillo con rendimiento en el rango de 37-60 %. Todas las estructuras fueron elucidadas mediante técnicas instrumentales, como se comenta a continuación.

Nuestra estrategia aventaja, en cuanto a etapas de síntesis, a aquella reportada por Al-Thebeiti *et al.* [137], quienes sintetizaron sistemas espiro-indolino-tetrahydroquinolina-2,4'-dionas similares a los nuestros, pero sin la presencia del núcleo aromático en la posición C-4 de la tetrahidroquinolina, el cual, gracias a la presencia de los sustituyentes OH y OMe, permite la funcionalización de los derivados sintetizados. En la figura 20 se muestra el espectro de absorción infrarroja de la espiro-indolino-tetrahydroquinolina **3a**.

Figura 20. Espectro infrarrojo de la molécula **3a**



El análisis preliminar del espectro infrarrojo de la molécula **3a** suministró en cierta medida información valiosa. La aparición de dos bandas agudas en la región de alta frecuencia del espectro, indica en principio, que son debidas a dos funciones amina, esto es, la tensión N-H en 3455 cm^{-1} , puede ser atribuida al anillo 2-oxoindólico, y la banda ubicada en 3336 cm^{-1} se asigna a la tensión N-H del esqueleto de la tetrahydroquinolina. El efecto inductivo de la función carbonilo del anillo indólico, ocasiona la disminución de la longitud de enlace N-H, lo que se traduce en la absorción de mayor energía por parte de este grupo para realizar la vibración de tensión. La banda ubicada en 1712 cm^{-1} puede ser atribuida a la vibración de tensión NC=O, pues se trata de una banda intensa, característica de este tipo de funciones. No se observa la banda correspondiente a la tensión C=N imina, lo cual nos indica que la cicloadición se llevó a cabo. Las vibraciones de las funciones presentes en el anillo del isoeugenol (OH y OMe) no fueron fácil de identificar, pues es conocido que pueden ser solapadas por las funciones N-H y C-O. Sin embargo, se presume que la banda ubicada en 1265 cm^{-1} es debida a la vibración de tensión ArC-O_{fenol}.

En conclusión, la espectroscopia infrarroja indicó que al parecer la cicloadición Diels-Alder transcurrió como se esperaba. La tabla 5 resume las algunas características de las espiro-indolino-tetrahydroquinolinas sintetizadas.

Tabla 5. Características de las espiro-indolino-tetrahydroquinolinas sintetizadas **3a-d**

Comp.	Formula molecular	PM (g/mol)	R _f ^a	P.f (°C)	Rend. (%)	Bandas de absorción IR (cm ⁻¹)				
						Vib. T. N-H _{Indol}	Vib. T. N-H _{THQ}	Vib. T. NC=O	Flexión N-H	Tensión ArC-O _{fenol}
3a	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₃	386.44	0.31	280-282	39	3455	3336	1712	1600(d)	1265
3b	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₃	411.16	0.37; 0.47	258-260	60	3513	3382	1720	1598(d)	1265
3c	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₃	400.18	0.31	252-253	40	3540	3344	1710	1592(d)	1276
3d	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₄	416.17	0.47	252-253	37	+	3382	1712	1589(d)	1300

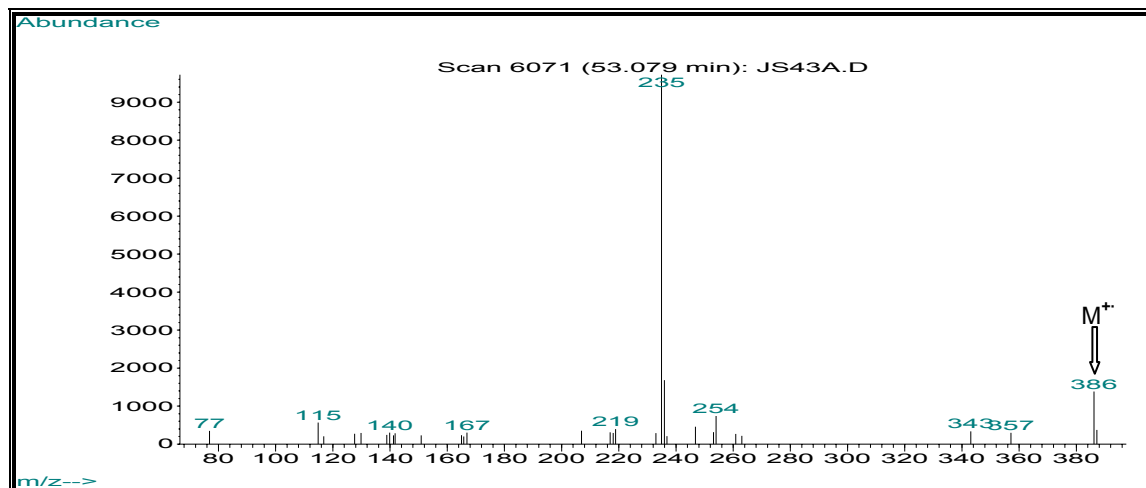
^ase analizó por CG-EM: M⁺, m/z = 386

^bPlacas Silufol UV254, Éter de Petróleo : Acetato etilo (7:5)

^cno identificable

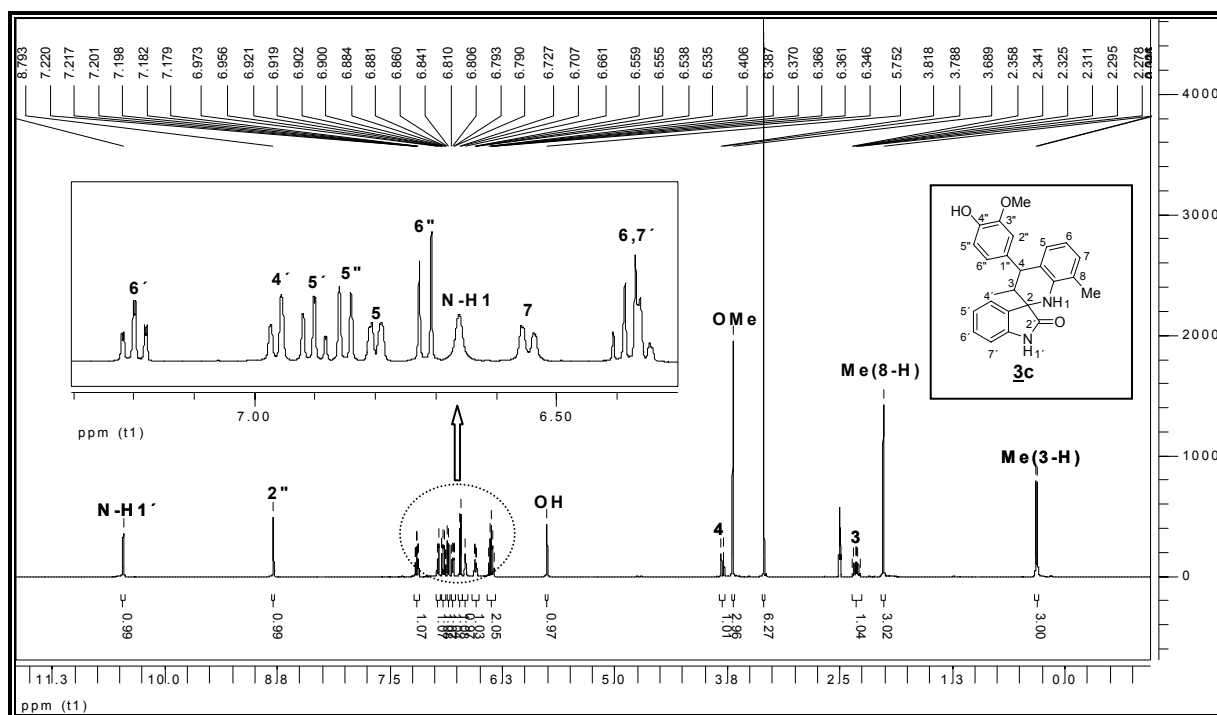
El análisis por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM), confirmó el peso correspondiente a la fórmula molecular condensada de la espiro-indolino-tetrahydroquinolina **3a** (Figura 21).

Figura 21. Espectro de masas del compuesto **3a**



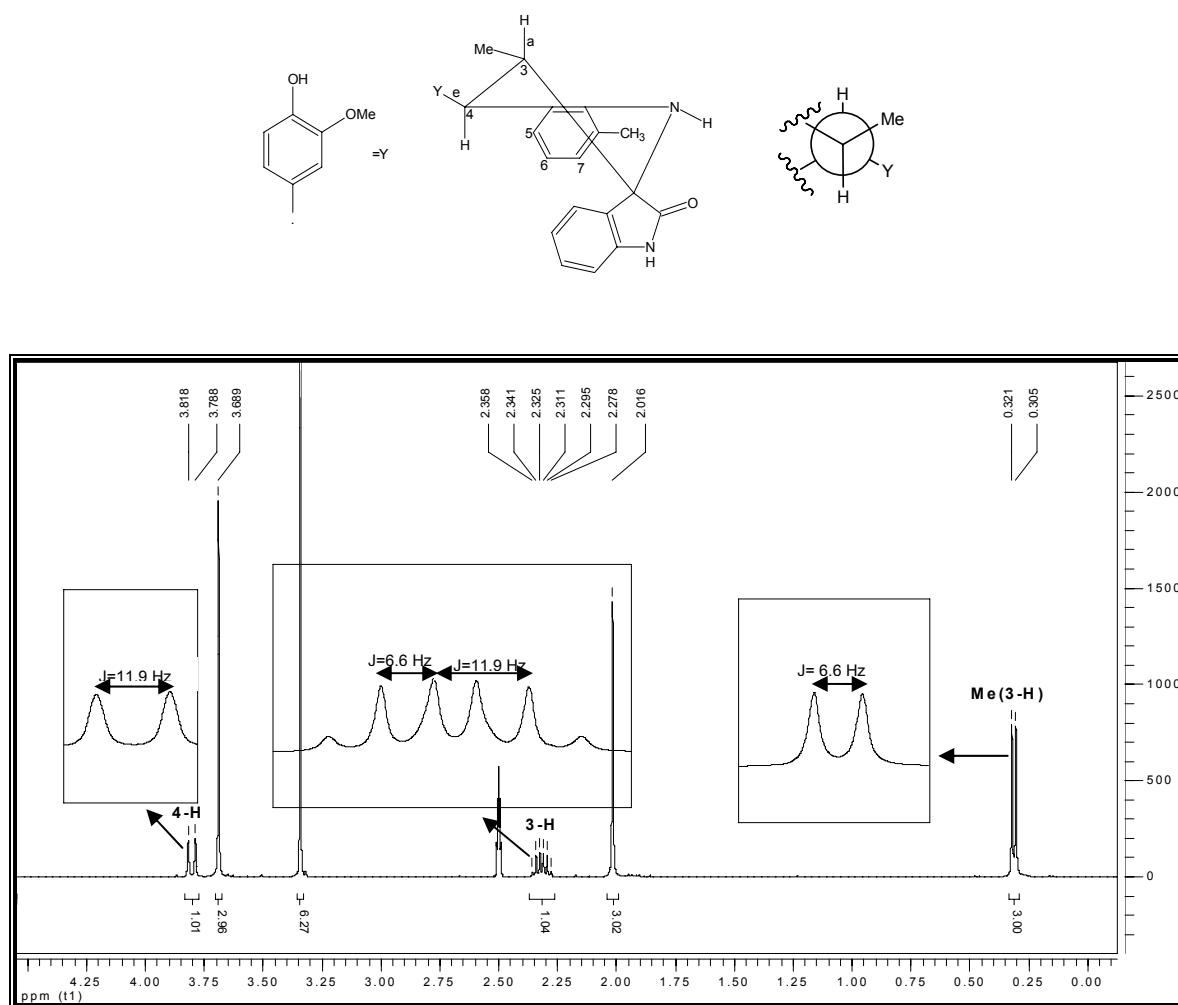
Infortunadamente, los compuestos **3b-d** no pudieron ser analizados por esta técnica, debido a sus altos pesos moleculares, lo cual dificulta la volatilización en el puerto de inyección del cromatógrafo de gases o la retención en la columna cromatográfica.

Figura 22. Espectro ¹H-RMN de la espiro-indolino-tetrahydroquinolina **3c**



En el espectro de ^1H -RMN de la molécula **3c** (Figura 22) se pudo identificar todas las señales debidas a los protones presentes en la estructura. En éste, se distinguen claramente los protones aromáticos correspondientes al anillo del isoeugenol, los cuales resuenan a 8.79 (s, 3"-H), 6.85 (d, 6"-H) y 6.72 (d, 5"-H) ppm, así como los señales singuletes en 5.75 y 3.68 ppm atribuidos a los protones O-H y OMe respectivamente, constituyendo una evidencia concreta de la presencia de éste fragmento en el aducto obtenido. De igual forma se observa dos singuletes anchos en 10.5 (1'-HN) y 6.66 (1-HN) ppm; confirmando la presencia de las dos funcionalidades amida y amina.

Figura 23. Ampliación de la región del espectro ^1H -RMN: interacción entre los protones acoplados 3-H, 4-H y 3-Me del compuesto **3c**

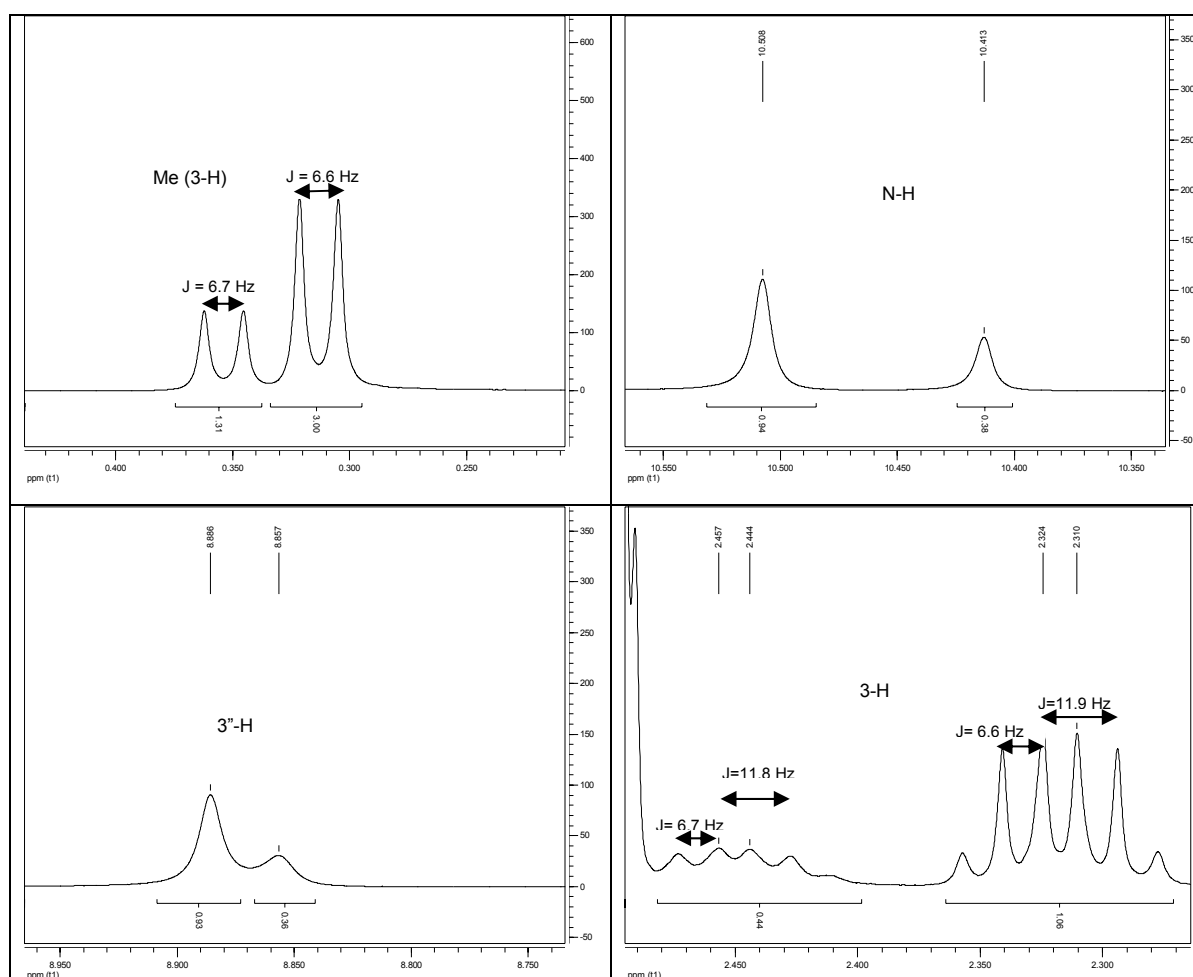


Sin embargo, la afirmación final del éxito de la cicloadición, así como la estereoquímica del producto obtenido, se determinó por las señales de los protones 3-H y 4-H del anillo tetrahydroquinolinico. El protón 3-H resuena a 2.32 ppm como una dobleta de cuartetas con constante de acoplamiento de 6.6 y 11.9 Hz. Para el caso del protón 4-H (d, $J = 11.9$ Hz), el valor de su constante J vecinal sugiere un acoplamiento axial-axial con el

protón 3-H; pues valores mayores de 4 Hz son características para este tipo de acoplamientos. Por otra parte, la señal en 0.313 (d, $J = 6.6$ Hz) ppm, fue atribuida a los protones metilo adyacentes al protón 3-H. La figura 23 muestra la ampliación de la región de campo alto donde resuenan este grupo de protones con sus respectivas constantes de acoplamiento.

Un comportamiento interesante se encontró para el caso de la espiro-indolino-tetrahydroquinolina **3b**. Al analizar el espectro de ^1H -RMN, se observó la presencia de isómeros con la misma relación isomérica que la cetimina precursora **1b** (relación 2.2:1), debido a la aparición de señales adicionales muy similares en cuanto a multiplicidad y desplazamiento químico, de aquellas que inicialmente se esperaban; pero de menor intensidad (Figura 24).

Figura 24. Señales ^1H -RMN características de la mezcla de isómeros **3b-A** y **3b-B**



Las señales características de los protones alifáticos (los cuales generan este problema de la estereoquímica) del sistema tetrahydroquinolinico fueron identificados fácilmente

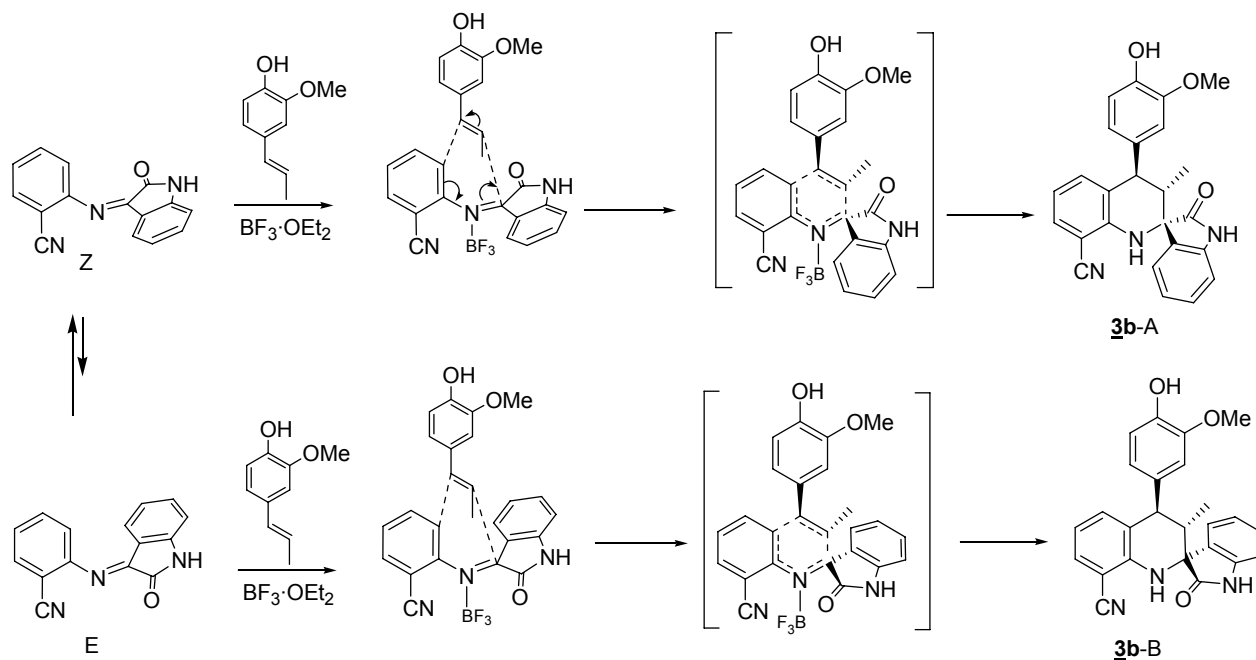
para los dos isómeros, pero no algunas de las señales aromáticas, debido al solapamiento presentado. Sin embargo, como para el caso de las demás espiroindolino-tetrahydroquinolinas, las constantes de acoplamiento entre los protones 3-H y 4-H para los dos isómeros ($J = 12.0$ y 11.6 Hz), indicaban un acoplamiento axial-axial, esto es, la estereoquímica de los estereocentros C-3 y C-4 se mantenía para la toda la serie.

Con el fin de dar una explicación coherente a la “pérdida” de diastereoselectividad de la reacción, se examinó el mecanismo por el cual transcurre.

Como se mencionó anteriormente, para que la cicloadición aza Diels-Alder pueda ocurrir, el dieno debe adoptar la conformación *s-cis*.

Por lo tanto, teniendo los dos isómeros *E/Z* de la cetimina **1b** (Esquema 42) y recordando las posibles aproximaciones del alqueno (en nuestro caso, el isoeugenol), en principio se formarían cuatro enantioisómeros lo cual se traduce en dos diaestereoisómeros.

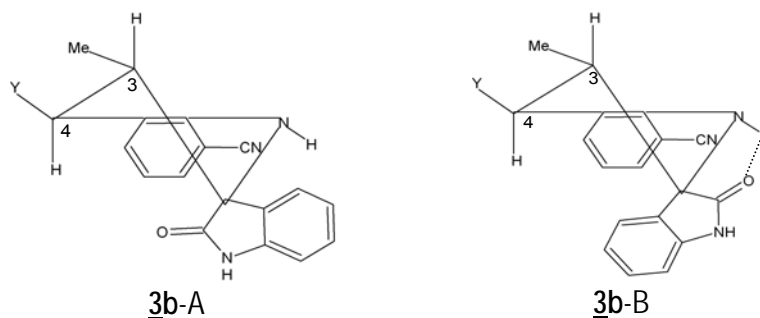
Esquema 42. Formación de los isómeros **3b-A** y **3b-B**



Considerando los resultados anteriores los cuales sugerían que la isomería se debía al átomo de carbono quiral C-2, dependiendo de la orientación del fragmento 2-oxoindólico, una posible explicación a este fenómeno, puede ser dado, si se asume las dos posibles conformaciones adoptadas por éste sustituyente en el estereocentro espirocíclico. Para el caso del isómero **3b-B** la estabilización de la molécula a través de enlace de hidrógeno intramolecular entre el átomo de oxígeno carbonílico del sistema oxoindólico y el átomo de hidrógeno de la tetrahydroquinolina favorece la proporción de este isómero en la mezcla (Figura 25). Sin embargo, la presencia del sustituyente ciano (CN) en la posición C-8 de la tetrahydroquinolina causa repulsión electrostática por efecto estérico con el grupo carbonilo del sistema oxoindólico, conduciendo a la pérdida

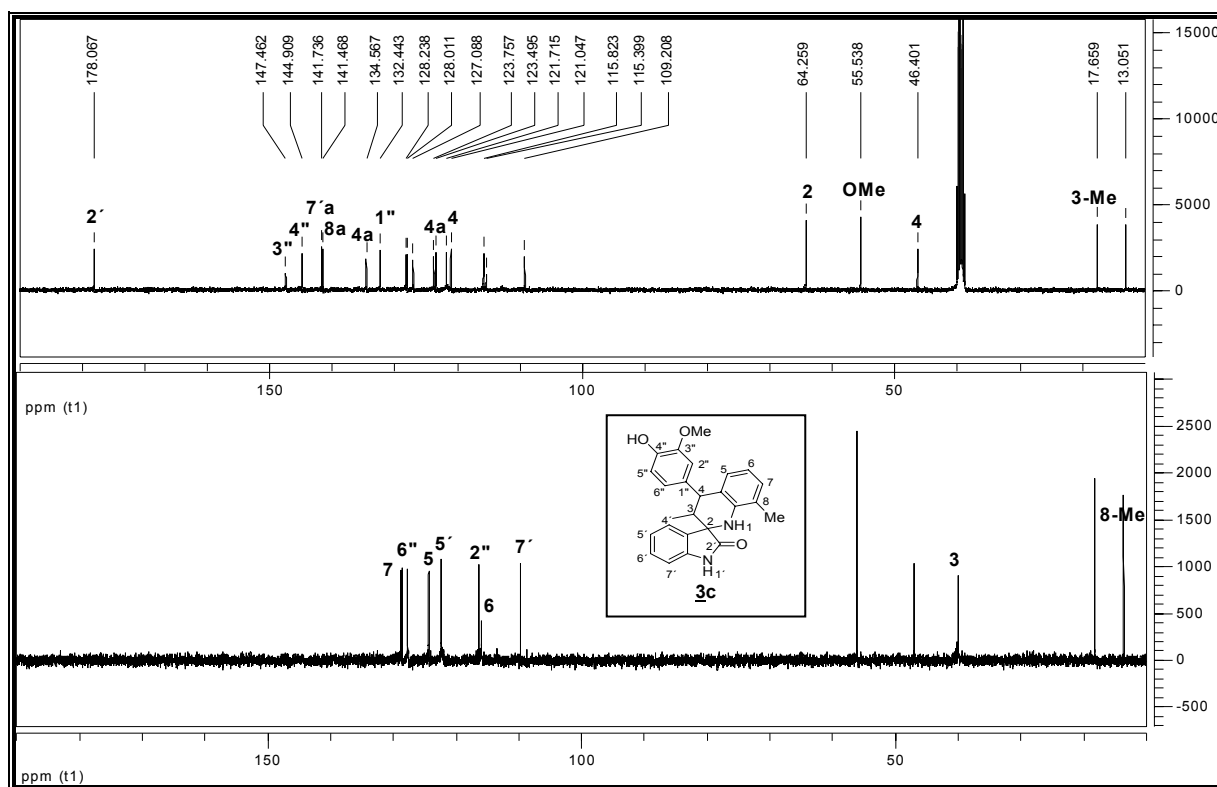
de enlace de hidrógeno, lo cual obliga a éste sistema a cambiar su disposición espacial, generando el isómero **3b-A**, el cual se postula como el isómero minoritario. Por lo tanto, se cree que debido al efecto estérico del sustituyente en C-8, se favorece la forma A para las espiro-indolino-tetrahidroquinolinas **3c-d**, y la forma B para las moléculas **3a-b**.

Figura 25. Estereoquímica de los isómeros **3b-A** y **3b-B**



Con el propósito de identificar el nuevo centro cuaternario generado en la nueva serie de espiro-indolino-tetrahidroquinolinas sintetizadas, esto es, el átomo de carbono espirocíclico (C-2), se acudió a los espectros de ^{13}C -RMN y al experimento DEPT-135. La figura 26, muestra los espectros para la molécula **3c**. Analizando la región de campo alto del espectro de ^{13}C -RMN (parte superior), se puede observar cinco señales, que presumiblemente se deben a átomos de carbono alifáticos.

Figura 26. Espectros DEPT-135 y ^{13}C -RMN de la espiro-indolino-tetrahidroquinolina **3c**



Sin embargo, el experimento DEPT-135 (parte inferior) revela la aparición de una señal adicional, lo cual se traduce en seis señales alifáticas, como realmente se esperaba. Esta última señal (39.9 ppm) atribuida al átomo C-3 del anillo tetrahydroquinolínico es solapada por las señales provenientes del disolvente (DMSO- d_6).

La señal ubicada en 64.2 ppm corresponde al átomo de carbono cuaternario espirocíclico, pues no está presente en el espectro DEPT-135. Además, se observa la señal desplazada a campo bajo (178 ppm) correspondiente al átomo de carbono carbonílico del fragmento 2-oxoindólico.

Estas evidencias, sumadas a la presencia de 10 átomos de carbono cuaternarios, muestran que la espiroheterocilación realizada a partir de las cetiminas y el isoeugenol vía reacción aza Diels-Alder transcurrió como se esperaba.

Los datos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN para los demás compuestos se muestran en las tablas 6 y 7, respectivamente.

Tabla 6. Datos espectrales de ^1H -RMN de las espiro-indolino-tetrahydroquinolinas sintetizadas **3a-d**

Datos de ^1H -RMN (δ [ppm], multiplicidad, J [Hz])										
Comp.	R	3-Me	3 ^o -OMe	O-H	N-H1	3-H	4-H	5-H	6-H	7-H
3a	H	0.53, d $J=6.6$	3.80, s	5.54, s	6.68	2.64, dc $J=11.8, 6.6$	3.86 d $J=11.2$	6.75 dd $J=6.7, 1.6$	6.6-6.7 m	6.6-6.7 m
3b *	CN	0.35, d $J=6.6$	3.70, s	6.56, s	6.58	2.32, dc $J=12, 6.6$	3.82 d $J=12$	7.4-6.5 m	7.4-6.5 m	7.4-6.5 m
3c	Me 2.01, s	0.31, d $J=6.6$	3.68, s	5.75, s	6.66 br.s	2.32, dc $J=12, 6.6$	3.80, d $J=12$	6.79, dd $J=8, 1.6$	6.37-6.36 m	6.5, dd $J=8, 1.38$
3d	OMe 3.71, s	0.36, d $J=6.7$	3.72, s	5.30, s	6.70 br.s	2.38, dc $J=11.3, 6.7$	4.13, d $J=11.3$	6.64, d $J=7.9$	6.39, dd $J=7.8, 7.9$	6.02, d $J=7.8$
Comp.	8-H	N-H1'	4'-H	5'-H	6'-H	7'-H	2''-H	5''-H	6''-H	
3a	7.40, d $J=7.4$	10.32 br.s	6.91, d $J=7.7$	7.0-6.98 m	6.7-6.6 m	7.0-6.98 m	7.80, s	6.85, d $J=8.0$	6.59, d $J=8.0$	
3b	---	10.51 br.s	7.4-6.5 m	7.4-6.5 m	7.4-6.5 m	7.4-6.5 m	8.89, s	6.86, d $J=7.7$	6.55, d $J=7.7$	
3c	---	10.46 br.s	6.96, d $J=7.6$	6.90, ddd $J=7.6, 7.5, 0.84$	7.19, ddd $J=8, 7.6, 1.3$	6.37-6.36 m	8.79, s	6.85, d $J=7.7$	6.72, d $J=7.7$	
3d	---	10.32 br.s	6.82, d $J=7.68$	7.24, ddd $J=8, 7.8, 1.1$	7.01, dd $J=7.8, 7.32$	7.34, d $J=7.3$	8.77, s	6.73, d $J=7.8$	6.60, d $J=7.8$	

*isómero mayoritario

Tabla 7. Datos espectrales de ^{13}C -RMN de las espiro-indolino-tetrahydroquinolinas sintetizadas **3a-c**

Datos de ^{13}C -RMN (δ [ppm])																								
Comp.	R	OMe	2	3	4	4a	5	6	7	8	8a	2'	3'a	4'	5'	6'	7'	7'a	1''	2''	3''	4''	5''	6''
3a	---	56.1	65.4	40.8	47.4	135.2	123.4	115.5	130.1	118.8	139.8	178.6	124.8	125.1	129.1	123.4	109.8	142.4	144.5	146.9	113.8	131.5	127.3	127.3
3b *	CN 93.6	55.5	64.1	38.6	45.4	134.1	123.8	115.9	131.5	121.8	142.1	177.4	125.5	128.6	131.3	123.5	109.4	142.1	145.3	147.6	117.9	131.3	128.3	127.7
3c	Me 13.1	55.5	64.2	39.9	46.4	134.6	123.7	115.3	128.2	121	141.4	178	123.5	128	121.7	121.7	109.2	141.7	144.9	147.4	115.8	132.4	127	128.3

*isómero mayoritario

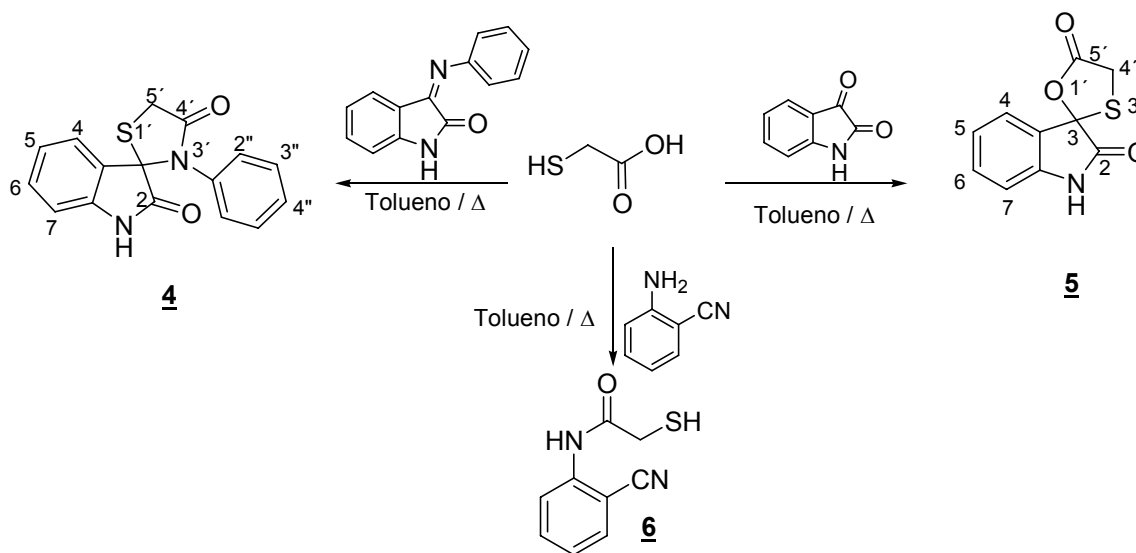
En conclusión, la estrategia desarrollada permitió generar de una manera rápida y segura una nueva serie de tetrahydroquinolinas conteniendo el sistema C-3-oxoindol.

Teniendo en cuenta las amplias actividades que han presentado los sistemas espiránicos del oxoindol [138-143], así como las tetrahydroquinolinas [144-148], se pueden postular los sistemas aquí sintetizados como candidatos en ensayos biológicos, y en especial en actividades anticonvulsinante y antibacteriana.

7.3. Utilización del ácido α -mercaptoacético en la generación de nuevos heterociclos espiro-oxoindol (**4,5**) y tioacetamida (**6**)

Continuando con la exploración de los compuestos espirociclicos, en esta etapa, la utilización del ácido α -mercaptoacético permitió generar nuevas moléculas espiránicas del oxoindol **4-5**, así como una importante tioacetamida **6** (Esquema 37).

Esquema 37. Empleo del ácido α -mercaptoacético en la síntesis de nuevas moléculas **4-6**



Las condensaciones se realizaron utilizando exceso de ácido α -mercaptoacético (2:1) con el respectivo sustrato, y a la temperatura de reflujo del disolvente (tolueno anhidro). Todos los compuestos se obtuvieron como sólidos de color amarillo claro cuyos rendimientos oscilaron entre 12-80% (Tabla 8).

Tabla 8. Características de los espiranos **4,5** y tioacetamida **6**

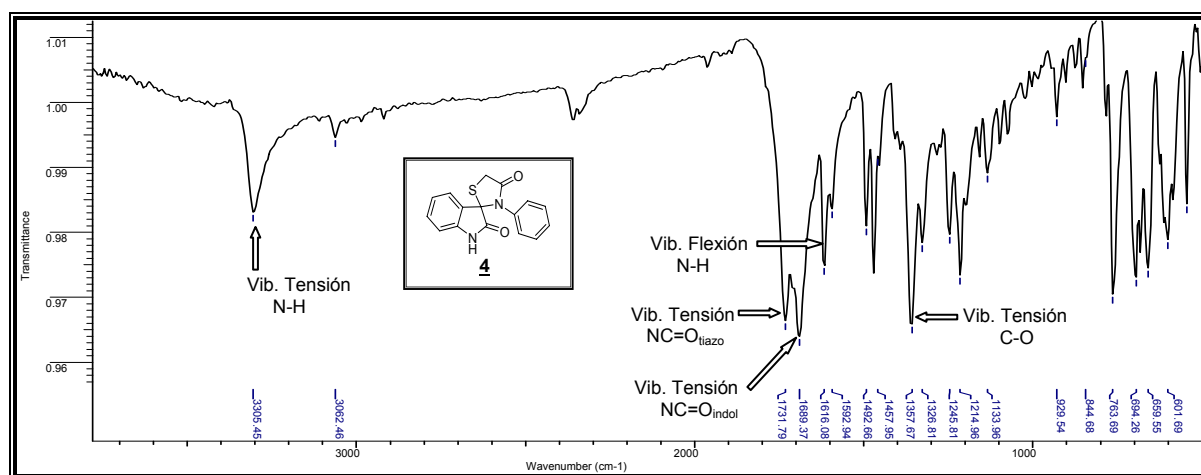
Comp.	Formula molecular	PM (g/mol)	EM (M ⁺ , m/z)	t _R (min)	R _f [*]	P.f (°C)	Rend. (%)
4	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	296.06	296	28.29	0.4	238-239	52
5	C ₁₀ H ₇ NO ₃ S	221.23	221	20.93	0.43	175-177	80
6	C ₉ H ₈ N ₂ OS	192.24	192	14.28	0.33	186-188	12

^{*} Placas Silufol UV254, Éter de Petróleo: Acetato etilo (2:1)

Estas nuevas moléculas son modelos interesantes en la química heterocíclica y medicinal, pues algunos análogos sintéticos han presentado actividades promisorias. Así, por ejemplo, las tioacetamidas están emergiendo como posibles inhibidores de las HDACs (ver página 15). La tioacetamida **6** sintetizada en esta etapa, cumple con algunos requisitos de estos inhibidores, y por lo tanto puede considerarse como candidato en este tipo de ensayos.

La elucidación estructural de las moléculas obtenidas se realizó inicialmente mediante espectroscopia infrarroja. La figura 27 muestra el espectro infrarrojo del compuesto **4**, donde se destacan las vibraciones de tensión N-H del núcleo oxoindólico en 3305 cm^{-1} ; así como la aparición de dos bandas muy similares cerca de 1700 cm^{-1} , lo cual es un indicio de la presencia de dos funcionalidades carbonilo; una de ellas correspondiente a la función amida, debido a la aparición de la banda de flexión N-H cerca de 1616 cm^{-1} .

Figura 27. Espectro infrarrojo de la espiro-indolino-tiazolidinona **4**



Basados en estas consideraciones, se logró atribuir que la banda ubicada en 1731 cm^{-1} corresponde a la tensión carbonilo $\text{NC}=\text{O}$ del fragmento de la 4-tiazolidinona, y aquella en 1668 cm^{-1} es debida a la tensión $\text{NC}=\text{O}_{\text{indol}}$. Otra banda de interés es aquella ubicada en 1357 cm^{-1} asignada a la tensión C-O; contribución hecha por las dos funciones carbonilo en la estructura, lo que resulta en una banda ancha y poco definida como se observa en el espectro. Las bandas resultantes de las vibraciones C-S y C-S-C, no se pudieron asignar con claridad, pues estas vibraciones son, por lo general, de baja intensidad.

De igual manera, las bandas observadas en el espectro infrarrojo de la espirolactona **5** concuerdan con las señales esperadas de los grupos funcionales presentes (Figura 28).

Figura 28. Espectro infrarrojo de la espirolactona **5**

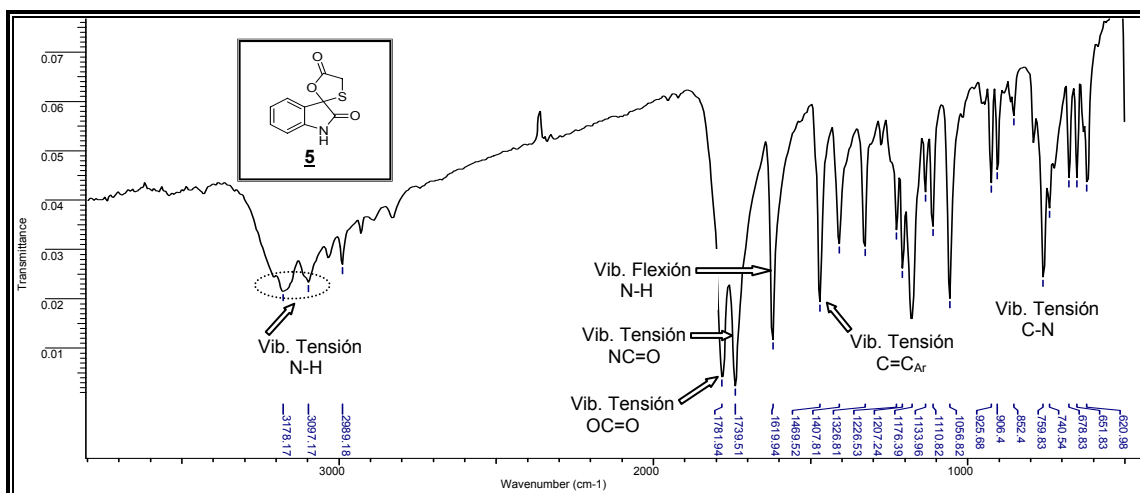
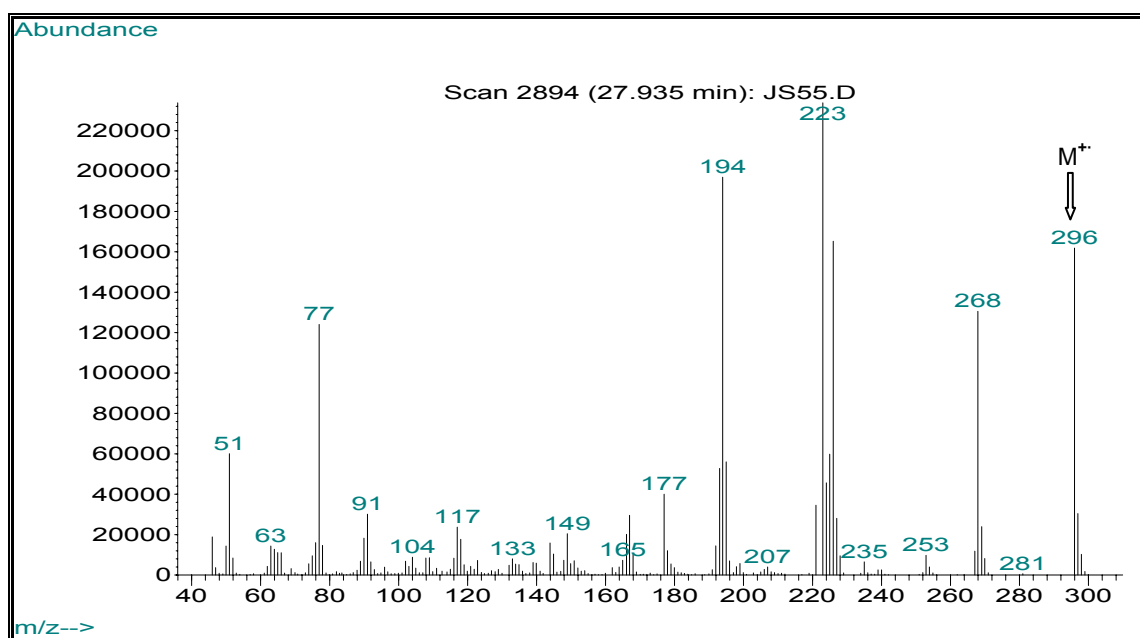


Figura 29. Espectro de masas de la espiro-tiazolidinona **4**



El análisis por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM), confirmó el peso correspondiente a la fórmula molecular condensada de los compuestos **4-6**. La figura 29 muestra el espectro de masas de la espiro-tiazolidinona **5**, donde se destaca la presencia del pico del ión molecular ($m/z = 296$), así como el pico del ión isotópico ($m/z = 225$) del pico base ($m/z = 223$), que presumiblemente se deba a la contribución del isótopo ^{34}S .

Figura 30. Espectro ^1H -RMN de la espiro-lactona **5**

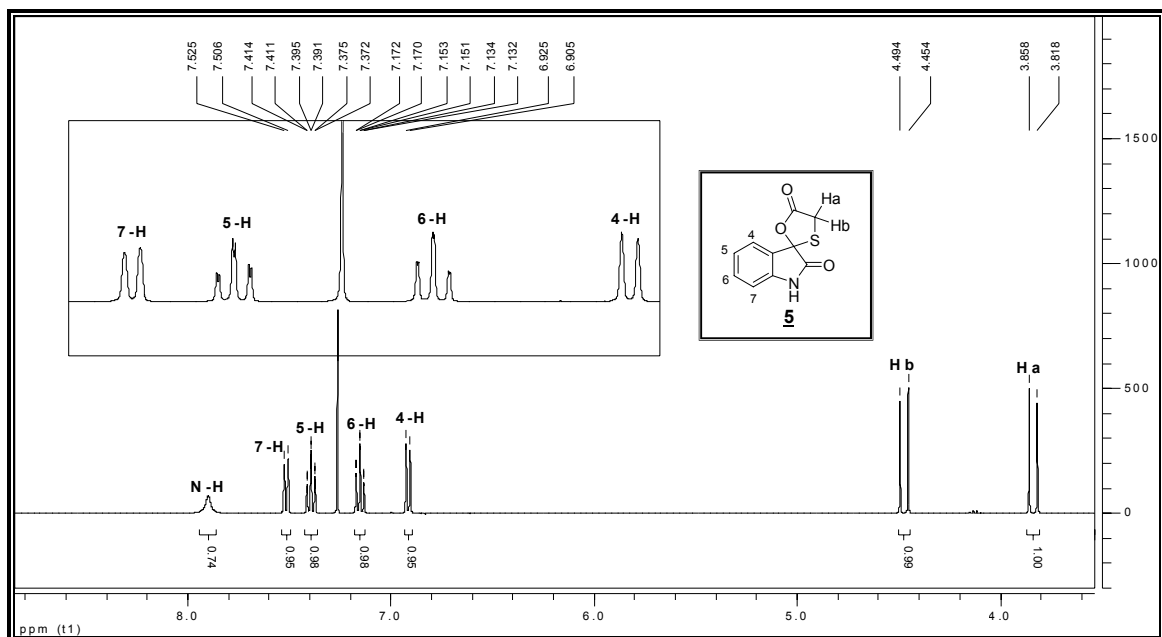
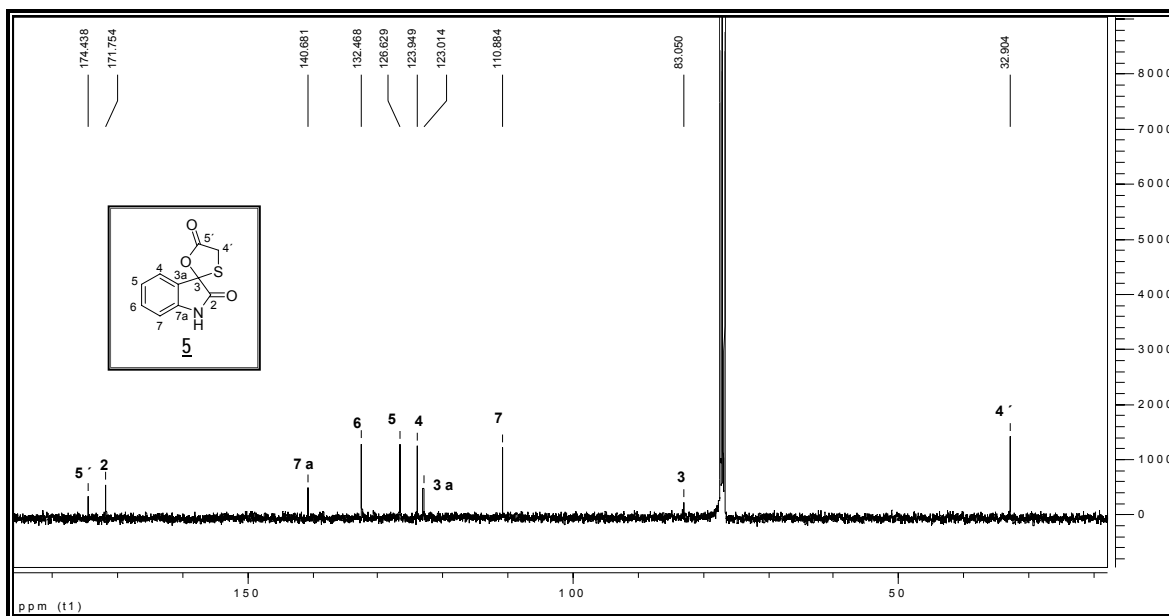


Figura 31. Espectro de ^{13}C -RMN del espirano **5**



En la figura 30 se muestra el espectro ^1H -RMN de la espiro-lactona **5**, donde se destacan las señales ubicadas a 3.83 y 4.47 ppm de los protones metilénicos Ha y Hb, que resultaron ser diastereotópicos y formando un sistema **AX** de segundo orden con constantes de acoplamiento $J = 16$ Hz. Las señales de los protones aromáticos, así como la señal del protón N-H del sistema oxoindol se identificaron fácilmente.

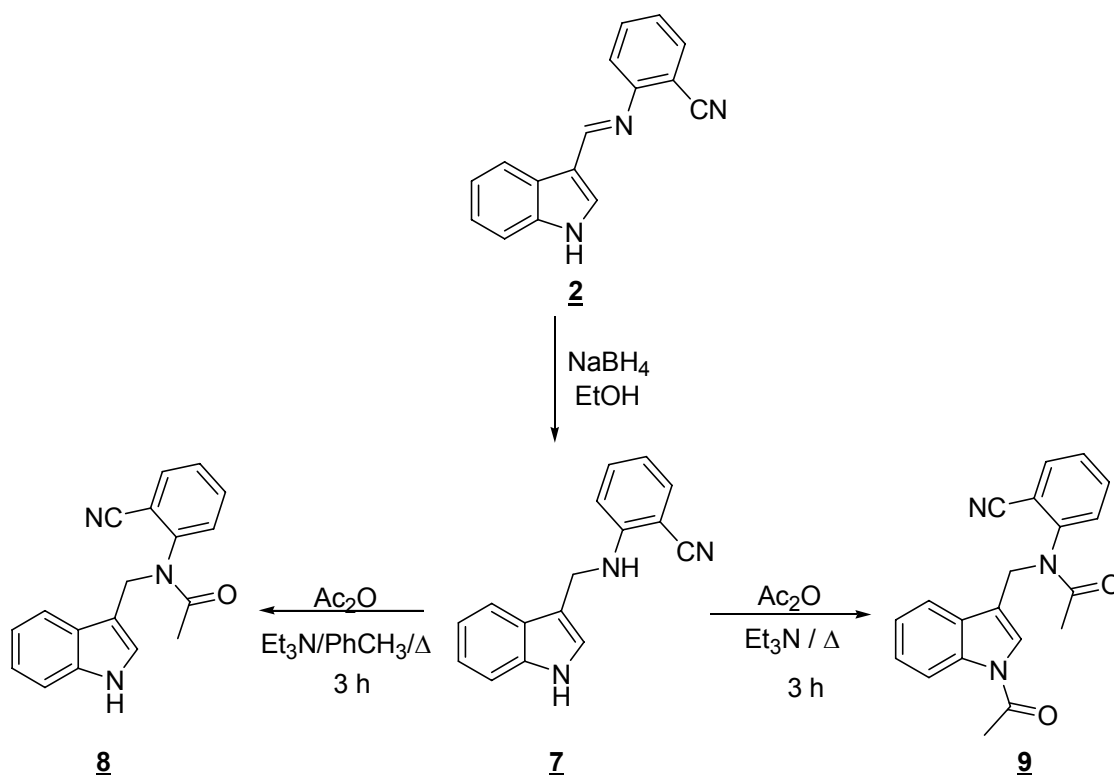
La identificación del átomo de carbono espirocíclico de los compuestos **4** (69.3 ppm) y **5** (83.3 ppm), se logró con ayuda del espectro de ^{13}C -RMN. A modo de ejemplo, en la figura 31 se muestra el espectro de ^{13}C -RMN del espirano **5**. Señales características correspondientes al átomo de carbono metilénico (32.9 ppm) y las dos señales carbonilo ubicadas en 171.7 y 174.5 ppm atribuidas a los fragmentos lactama (oxoindol) y lactona, respectivamente, fueron identificadas.

7.4. Construcción de nuevas moléculas indólicas C-3-arilaminometil sustituidas y sus respectivas acetamidas (**7-9**).

Aprovechando el potencial sintético que ofrecen las bases de *Schiff*, en esta etapa se logró, a partir de la aldimina **2**, sintetizar nuevas moléculas indólicas C-3 arilaminometil sustituidas (**7-9**) (Esquema 38).

Estas estructuras presentan cierta analogía con los alcaloides gramina y triptamina, pues es común en todas ellas la presencia de la cadena amino(amido)metil ligada al fragmento indólico en posición C-3.

Esquema 38. Generación nuevas moléculas indólicas C-3-arilaminometil sustituidas y sus respectivas acetamidas



A través de un proceso de reducción química de la aldimina **2**, empleando borohidruro de sodio como agente reductor (donor de hidruro) y etanol como disolvente, se obtuvo

la correspondiente amina **7**; la cual, a su vez, permitió acceder a nuevas acetamidas (**8,9**), encontrándose, que dependiendo de las condiciones de reacción, se favorece la mono- o la di-acetilación. Este proceso selectivo desarrollado representa gran importancia en la química orgánica, y en especial en aquellos procesos que requieren la protección de una posición en particular.

El agente acilante en nuestro caso, correspondió al anhídrido acético, sin embargo, se puede extrapolar a otra serie de agentes acilantes, con lo cual se ampliaría la versatilidad de la ruta implementada.

Las nuevos compuestos (**7-9**) preparadas se obtuvieron como sólidos de color blanco con rendimientos en el rango de 43-80% (Tabla 9). Todas las estructuras fueron elucidadas mediante técnicas instrumentales, como se comenta a continuación.

Tabla 9. Características de las moléculas indólicas **7-9**

Comp.	Formula molecular	PM (g/mol)	EM (M ⁺ , m/z)	t _R (min)	R _f [*]	P.f (°C)	Rend. (%)
7	C ₁₆ H ₁₃ N ₃	247.11	247	26.92	0.43	148-149	70
8	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O	289.12	289	27.94	0.43	144-145	43
9	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₂	331.13	331	28.52	0.39	124-125	80

^{*} Placas Silufol UV254, Éter de Petróleo : Acetato etilo (3:1)

La figura 32 muestra los dos espectros de infrarrojo de la aldimina **2** (espectro superior) y la amina **7** (espectro inferior), con el fin de demostrar e identificar la generación de la banda correspondiente a la nueva función amina.

Es claro a simple vista, la aparición de una nueva banda de absorción en la región de alta frecuencia (3402 cm⁻¹) atribuida a la vibración de tensión del grupo N-H ubicada en la posición C-3 del indol. Se observa igualmente la tensión correspondiente al grupo C≡N en 2218 cm⁻¹, esto indica que, bajo las condiciones de reacción, esta funcionalidad no se ve afectada, esto es, no es susceptible al proceso de reducción. Este hecho fue de vital importancia, pues era imprescindible la presencia de este sustituyente en la última etapa, como se comentara después. Otras bandas características de la amina **7** corresponden a la vibración de flexión N-H en 1520 cm⁻¹ y aquella ubicada en 742 cm⁻¹, características de bencenos con o-disustitución.

Cabe mencionar que durante el proceso de reducción, gracias a las propiedades organolépticas, se pudo identificar pequeñas cantidades de 3-metilindol (eskatol), resultado del proceso de ruptura del fragmento indol-CH₂-NAr.

La asignación de las bandas de absorción infrarroja para los demás compuestos se resumen en la tabla 10. La aparición de una señal en la acetamida **8** y dos señales para el caso de la acetamida **9**, dan indicio de la mono- y di-acetilación, respectivamente.

Figura 32. Espectro infrarrojo de la aldimina **2** y la amina **7**: su comparación visual

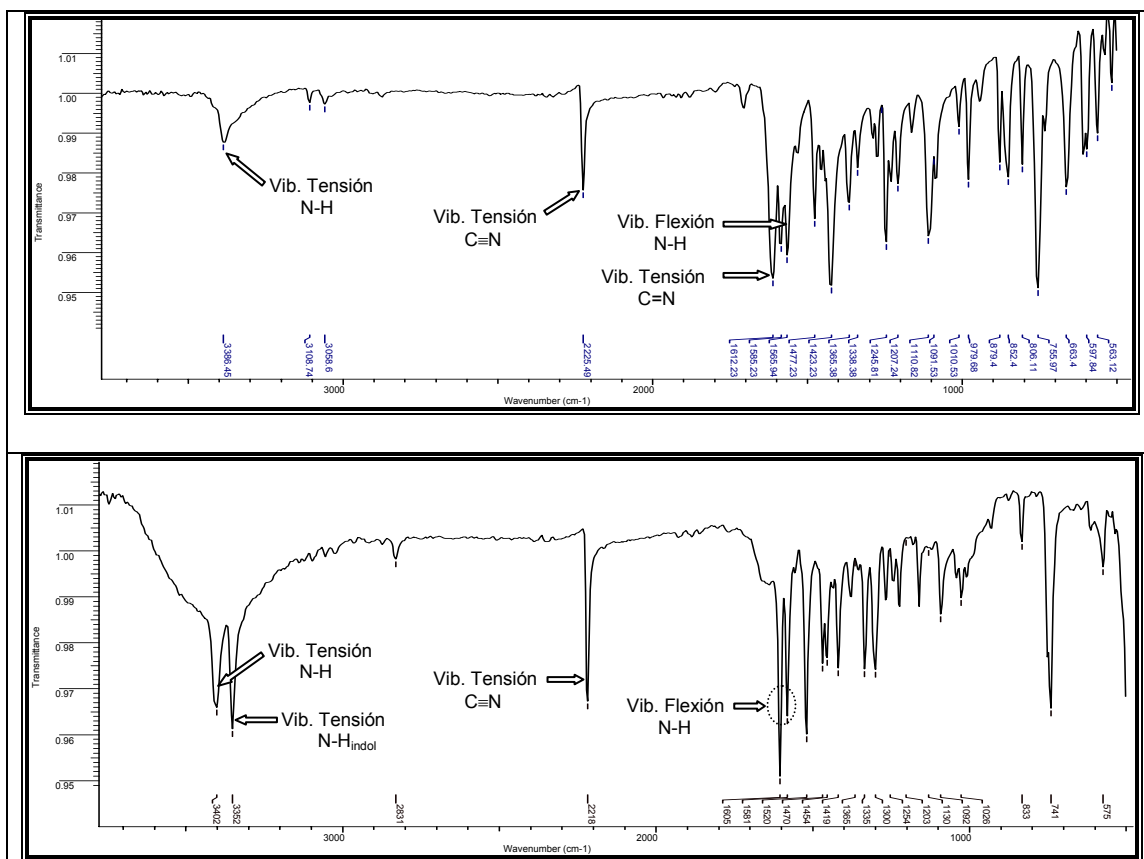


Tabla 10. Bandas de absorción infrarroja de los compuestos **7-9**

Bandas de absorción IR (cm ⁻¹)							
Comp.	Vib. T N-H	Vib. T N-H _{Indol}	Vib. T C≡N	Vib. T NC=O	Vib. Flex N-H	Vib. T C=C	Vib. T C-N
7	3402	3352	2218	---	1605	1419	1335
8	---	3342	2211	1701	1674	1450	1371
9	---	---	2229	1704,1654	---	1454	1348

El análisis por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM), confirmó el peso correspondiente a la fórmula molecular condensada de los compuestos **7-9**. Sin embargo, el cromatograma de la amina **7**, mostró varios picos, cuyos iones moleculares no correspondían a lo esperado; solo un pequeño pico correspondió a la fórmula molecular condensada de este compuesto. La temperatura de fusión (148-149 °C), así como lo visualizado en CCF, indicaban en cierta medida la pureza de la amina. Por lo tanto, la aparición de múltiples picos en el cromatograma, se atribuye posiblemente a la descomposición de ésta en el puerto de inyección del cromatógrafo. Este comportamiento no fue observado en las correspondientes acetamidas **8** y **9**, pues la introducción de grupos acetilo dan estabilidad térmica a sus

aminas precursoras. En estos casos, la identificación del ión molecular se realizó fácilmente.

En el espectro de masas de la diacetamida **9** (Figura 33) se aprecia el pico correspondiente al ión molecular ($m/z = 331$), así como el correspondiente a la pérdida del grupo acetilo ($m/z = 289$); generando de esta manera el mismo fragmentograma de la amida **8**, lo cual ratifica la introducción de los dos grupos acetilo en la amina de partida **7**.

La figura 34 muestra el espectro protónico ^1H -RMN de la amina **7**. En el espectro, la aparición de dos multipletes dificultó la asignación de los diversos grupos de protones. Sin embargo, se diferencian con claridad en la región baja frecuencia, el sistema de protones metilénicos a 4.56 ppm (2H, d, $J = 4.84$ Hz, $-\text{CH}_2$), los cuales acoplan con el protón N-H_{Ar} (1H, br.s). Hacia valores de campo más bajo se encuentra uno de los protones aromáticos en 6.68 ppm (1H, t, $J = 7.5$ Hz, $4'\text{-H}$) y junto a éste la señal del protón $6'\text{-H}$ a 6.81 ppm. A continuación en el multiplete en 7.13-7.16 ppm, se ubican los protones $7,3'\text{-H}$. Un poco más desplazados se encuentran los tres protones $2,5,6\text{-H}$ del núcleo indólico en la región de 7.36-7.40 ppm (3H, m), la señal encontrada a campo más bajo en el espectro, 8.13 ppm, corresponde al protón N-H del indol (1H, br.s, H-N).

Figura 33. Espectro de masas de la diacetamida **9**

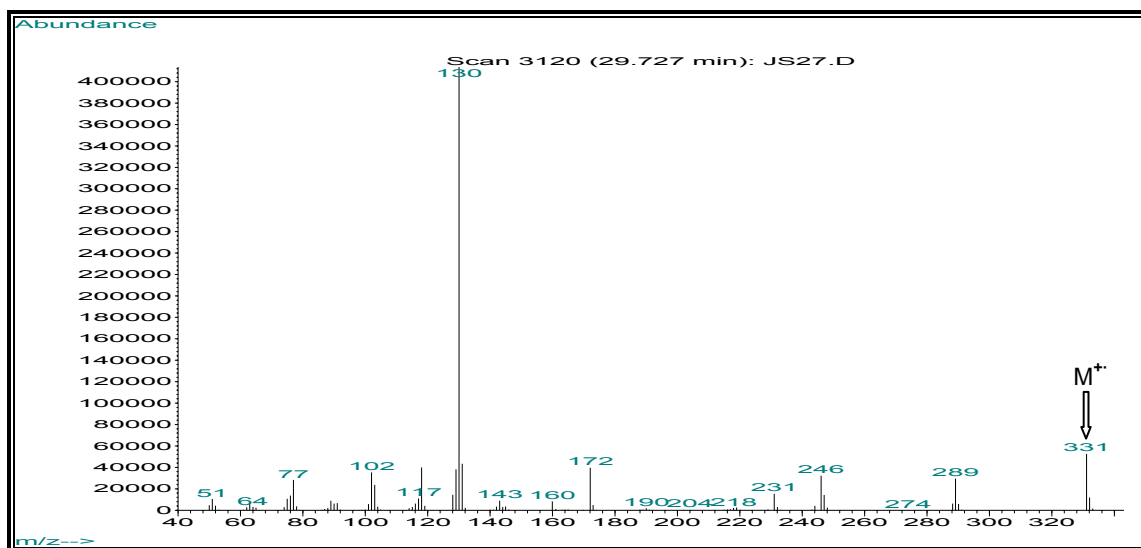
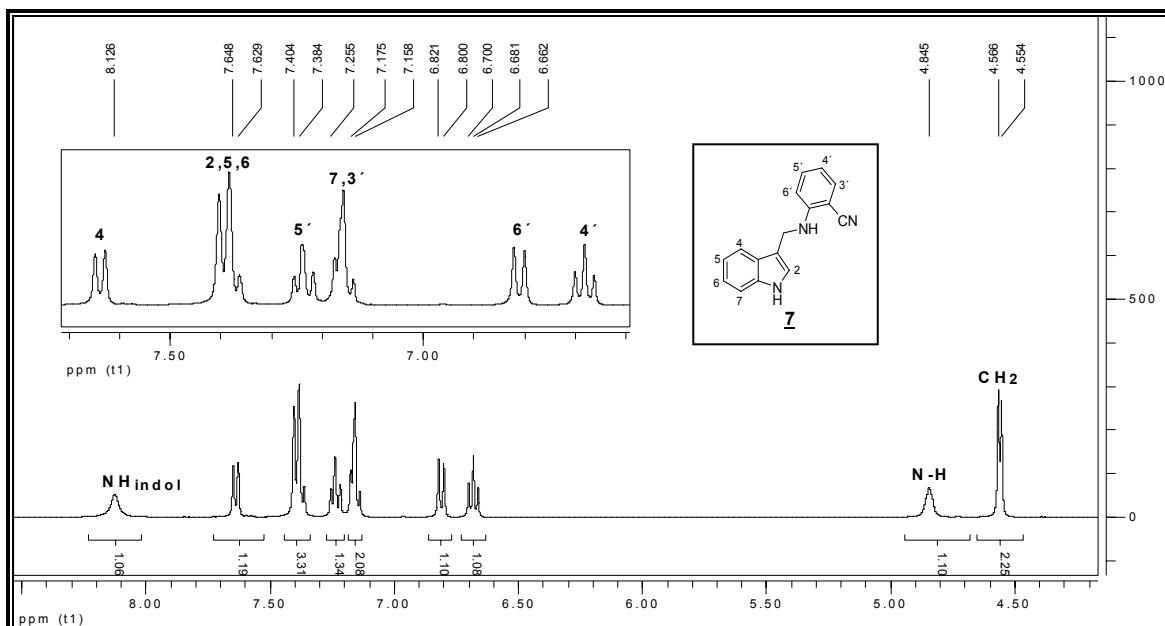
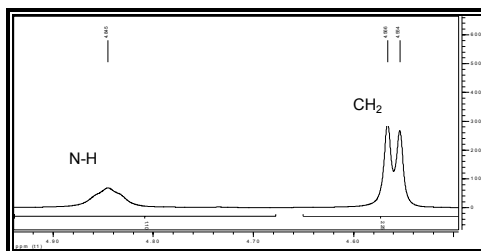


Figura 34. Espectro ^1H -RMN de la amina **7**



El acoplamiento observado entre los protones metilénicos y el protón N-H de la amina se muestra en la figura 35. Este comportamiento fue de vital importancia a la hora de determinar la regioselectividad observada en el proceso de acetilación, como se comentará a continuación.

Figura 35. Región del espectro ^1H -RMN donde acoplan los protones CH_2 y N-H de la amina **7**



El espectro de la mono-acetamida **8**, se muestra en la figura 36. Un análisis en la región de campo alto, muestra la aparición de una señal singlete en 2.58 ppm, la cual integra tres protones; lo que evidencia la introducción de grupo acetilo en la molécula. Avanzado hacia campo bajo, aparece la señal correspondiente a los protones metilénicos en 4.55 ppm (2H, s, CH_2). La multiplicidad de esta señal se explica si se asume que ahora el protón N-H adyacente a él, fue sustituido por el grupo acetilo; con lo cual no existe posibilidad de acoplamiento, como si ocurre en el caso de la amina **7** (Figura 33). Sin embargo, la aparición de un singlete ancho centrado en 4.95 ppm,

sugiere la presencia de un protón N-H no aromático. Este comportamiento presumiblemente se explica si se considera una interacción tipo puente de hidrógeno intermolecular de estas moléculas entre si mismas (Figura 37). La interacción del protón N-H con el átomo de carbono carbonílico del grupo NC=O, desplaza la señal del protón a frecuencias menores. Las integrales de las señales aromáticas concuerdan con aquellas esperadas.

Figura 36. Espectro ^1H -RMN de la amida **8**

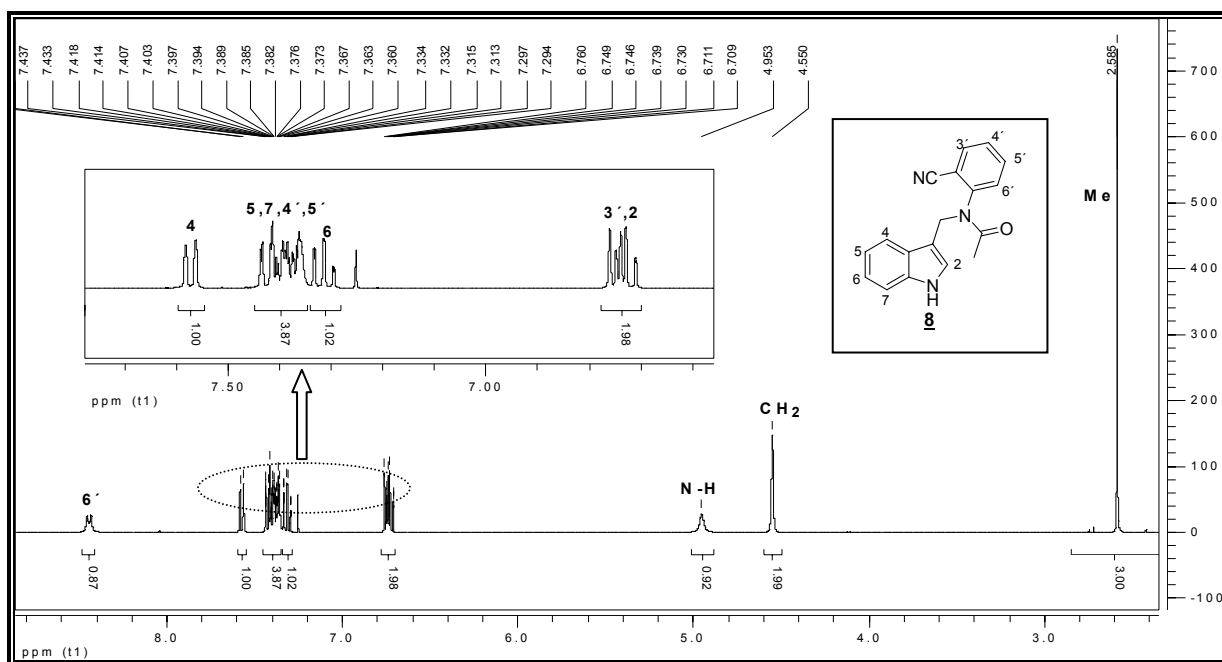
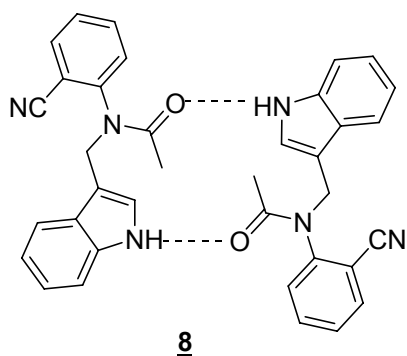


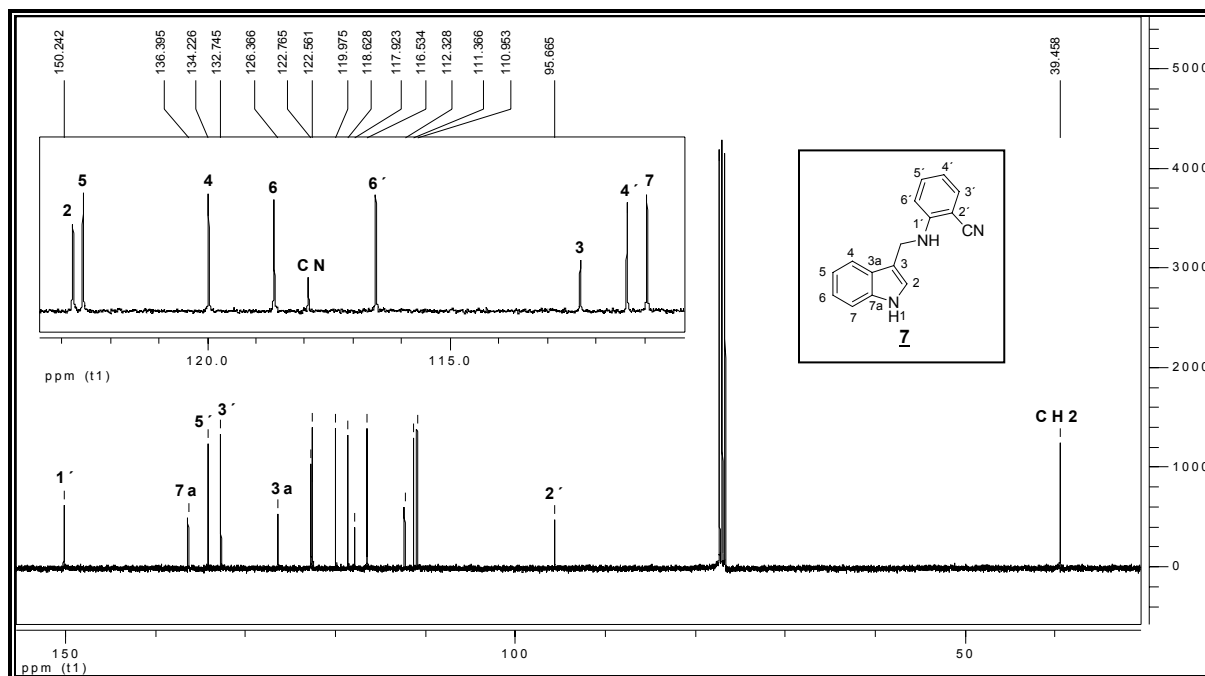
Figura 37. Interacción intermolecular tipo puente de hidrógeno entre moléculas de **8**



En el análisis de los espectros de ^{13}C -RMN, se observó la presencia de todas las señales correspondientes a los átomos de las estructuras sintetizadas.

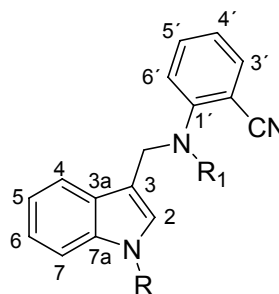
La figura 38 muestra el espectro ^{13}C -RMN de la amina **7**, todas las señales fueron identificables y asignadas a todos los átomos de carbono presentes en la estructura.

Figura 38. Espectro ^{13}C -RMN del 3-(2-Cianofenilaminometil)indol **7**



Los datos espectrales de ^{13}C -RMN para las demás moléculas son mostrados en la tabla 11.

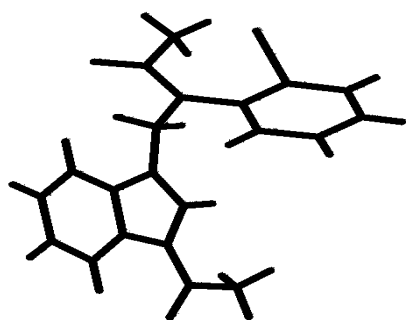
Tabla 11. Datos espectrales de ^{13}C -RMN de las moléculas sintetizadas **7-9**



Datos de ^{13}C -RMN (δ [ppm])																			
Comp.	R		R ₁		CN	2	3	3a	4	5	6	7	7a	1'	2'	3'	4'	5'	6'
	Me	CO	Me	CO															
7	---	---	---	---	117	122.7	112.3	126	119.9	122.5	118.6	110.9	136	150.2	95.6	132	111.3	134	116
8	---	---	39.3	168	117.7	123.8	116	128.9	117.2	118.7	118.9	111	136	149	96.2	132.8	125.7	134	123
9	23.9	168.5	22.4	169.4	117.3	125.4	113.1	129.3	118.9	128.8	133.9	116.5	135.6	144.7	115.8	130.3	123.7	134	125.4

Dado el estado físico que presentó la diamida **9** (cristales blancos), se realizó una caracterización mediante difracción de rayos X, empleando la técnica de monocristal (Figura 39). Los resultados obtenidos fueron de gran ayuda pues ratificó la presencia de los dos grupos acetilo en el compuesto sintetizado, con lo cual se avanzó a la etapa de estudio de ciclación intramolecular, como se comentará a continuación.

Figura 39. Estructura y datos DRX de la diamida **9** obtenidos por la técnica de monocristal



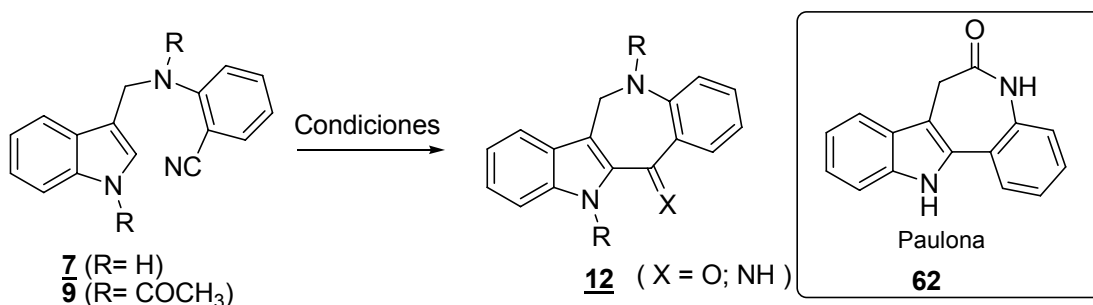
DATOS DRX MONOCRISTAL DE LA DIAMIDA 9	
Grupo espacial	P 2 ₁ /n [No. 14]
Sistema	Monoclínico
Constantes de Celda	: a = 11.1184 Å; b = 8.0048 Å; c = 20.534 Å α = 90; β = 94.281; γ = 90
Volumen de Celda	1822.4 Å ³
Z	4

7.5. Estudio del proceso de ciclación intramolecular de la N-(2-cianofenil)-N-(3-indolmetil)amina (**7**) y su respectiva acetamida (**9**). Intento de acoplamiento del grupo ciano al fragmento indólico.

En esta última parte de la investigación, se planteó y se estudio la posibilidad de realizar el proceso de ciclación intramolecular con el fin de acceder a nuevos análogos sintéticos de las paulonas cuyas gran importancia e interés en la química orgánica y medicinal se mencionaron anteriormente.

Nuestra estrategia ha sido basada en la premisa de que el grupo ciano del anillo bencénico reaccionaría en la posición C-2 del indol dando lugar a la formación del nuevo tetraciclo (**12**), parecido a la paulona (**62**), según el esquema 43.

Esquema 43. Estudio del proceso de ciclación intramolecular de los sustratos **7** y **9**



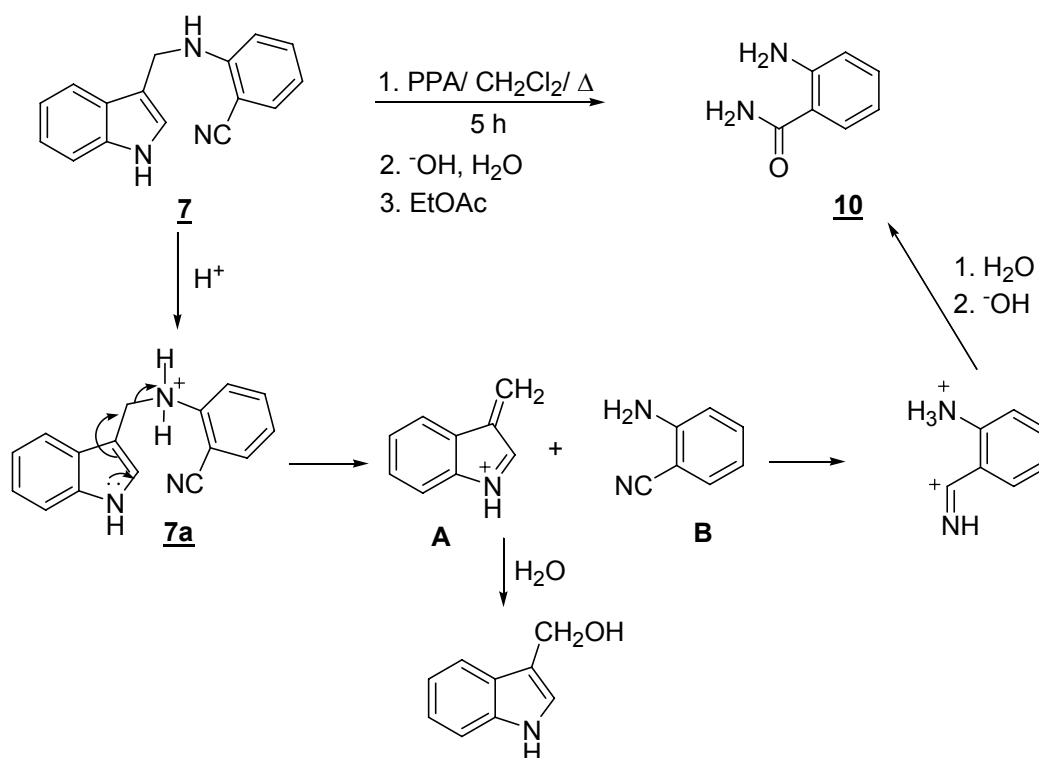
Para poder lograr esta transformación, se emplearon dos distintas metodologías: *i*) una ciclación intramolecular usando la amina **7** promovida por un ácido de Brønsted como el PPA y *ii*) una ciclación intramolecular bajo condiciones básicas; utilizando una base fuerte como el BuLi y la diacetamida **9**.

Uno de los aspectos fundamentales en la reactividad de los nitrilos es la habilidad para actuar como base débil [149]. Así, la protonación del átomo de nitrógeno parece ser la etapa determinante en un número de reacciones, debido a que este proceso aumenta la susceptibilidad del átomo de carbono de ser atacado por reactivos nucleofílicos, que en nuestro caso corresponde al átomo de carbono aromático C-2 del núcleo indólico.

La ciclación ácida de la amina **7** se veía viable teniendo en cuenta el comportamiento que presentan los nitrilos al ser hidrolizados en medio ácido vía la secuencia $RC\equiv N \rightarrow RCONH_2 \rightarrow RCOOH$ (donde todas las especies son posibles agentes acilantes) y la estabilidad relativa de los compuestos indólicos en el mismo medio [150].

No obstante, después de realizar esta ciclación, tratar la masa de reacción y purificarla, el producto obtenido correspondió a la 2-aminobenzamida **10** (rend. 38%). La formación de esta aminoamida puede ser explicada según el esquema 44.

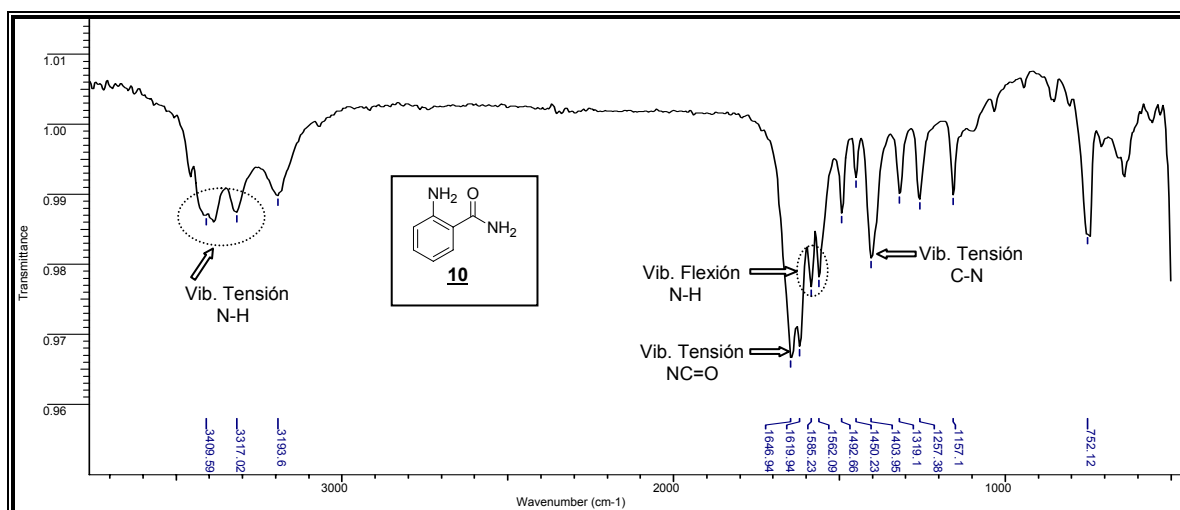
Esquema 44. Posible mecanismo del proceso de ruptura de la amina **7** en condiciones ácidas



Debido a la ruptura del enlace $\text{CH}_2\text{N}^+\text{H}_2\text{Ar}$ de la molécula protonada **7a**, se tienen dos especies reactivas **A** y **B** cuyas transformaciones en medio ácido generan el (3-indolil)metanol y la 2-aminobenzamida **10** respectivamente. La aminobenzamida **10** es un producto conocido [151], cuya estructura se confirmó por IR y EM fácilmente

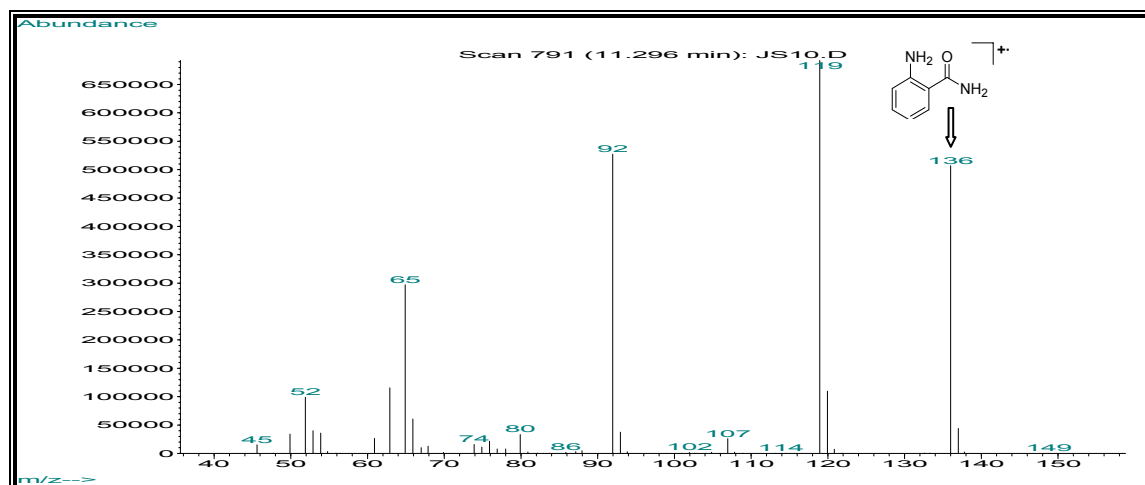
El espectro infrarrojo de la amida **10** (Figura 40) mostró la desaparición de la banda correspondiente a la vibración de tensión $\text{C}\equiv\text{N}$, lo cual indicó que esta función sufrió algún cambio durante el proceso; por otra parte, la presencia de las bandas de tensión N-H, así como la vibración en 1646 cm^{-1} , atribuida a la vibración $\text{NC}=\text{O}$, sugería que posiblemente la ciclación transcurrió como se esperaba.

Figura 40. Espectro infrarrojo de la 2-aminobenzamida **10**



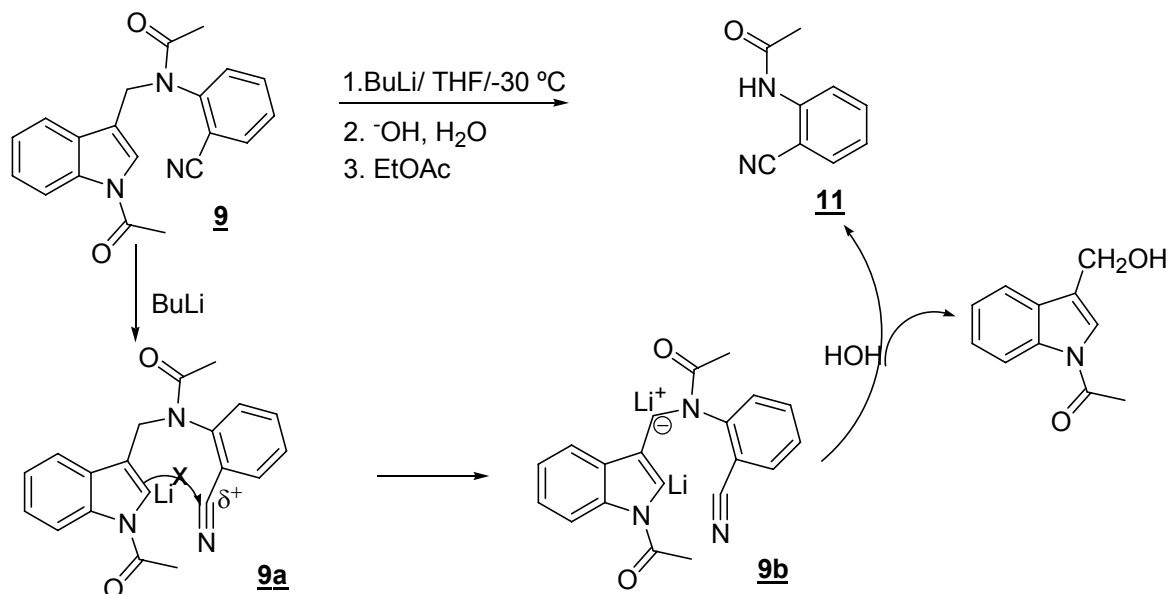
El espectro de masas de esta amida se da en la figura 41. Estas características se ajustaron perfectamente a la amida **10**, resultado del proceso de ruptura e hidrólisis parcial del grupo nitrilo de la amina **7**.

Figura 41. Espectro de masas de la amida **10**



Como un segundo intento de acoplar el grupo ciano al fragmento indólico se realizó un nuevo experimento utilizando la diacetamida **9** en condiciones básicas suaves (BuLi/THF, -30 °C). Igualmente, después de realizar esta ciclación, tratar la masa de reacción y purificarla, se encontró el producto de rompimiento del enlace CH₂N(Ac)Ar del precursor **9** que resultó ser la N-(2-Cianofenil)acetamida **11**, producto conocido [152]. Se asume que la transformación de este producto sencillo puede ser explicada vía el esquema 45.

Esquema 45. Posible mecanismo del proceso de ruptura de la diacetamida **9** en condiciones básicas



La reactividad química de indol hacia una base fuerte como el butil litio es bien conocida: en estas condiciones, la reacción de metalación se da en la posición C-2. Así, se pensaba que el organometálico **9a** formado, podría atacar al grupo ciano, pero no ocurrió según lo planeado. Tal vez, el BuLi siendo una base muy fuerte arranca un protón del fragmento CH₂-N(Ac)Ar, produciendo el carbanión **9b**, la cual se descompone, al tratar con agua, para dar las moléculas de rompimiento.

En el espectro infrarrojo de la amida **11** (Figura 42), se destacan las vibración N-H en 3326 cm⁻¹, la tensión C=N en 2233 cm⁻¹ y la vibración de tensión NC=O cerca de 1681 cm⁻¹.

De igual forma, el espectro de masas obtenido para el producto aislado corroboró que la molécula obtenida durante el proceso de litiación correspondía al fragmento de ruptura, esto es, a la amida **11** (Figura 43).

Figura 42. Espectro infrarrojo de la N-(2-Cianofenil)acetamida **11**

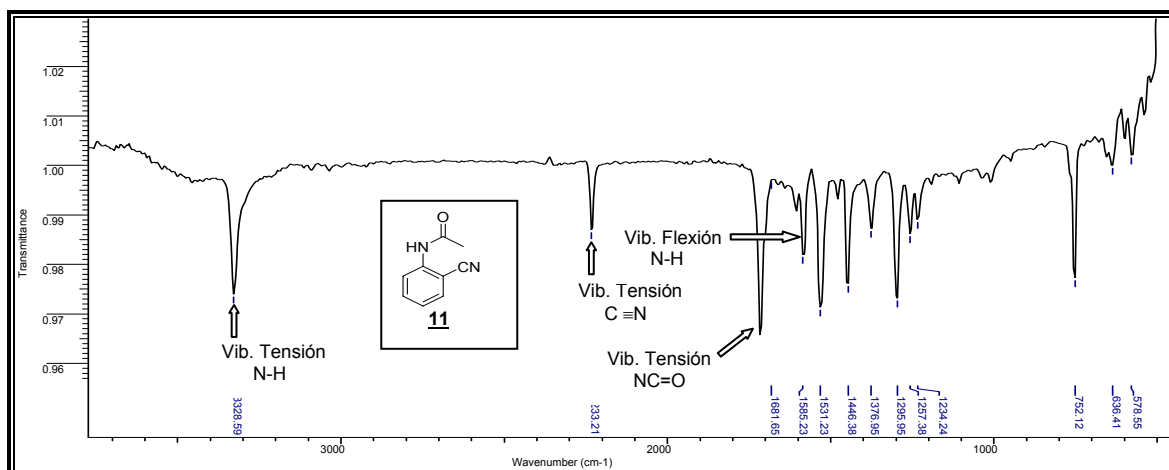
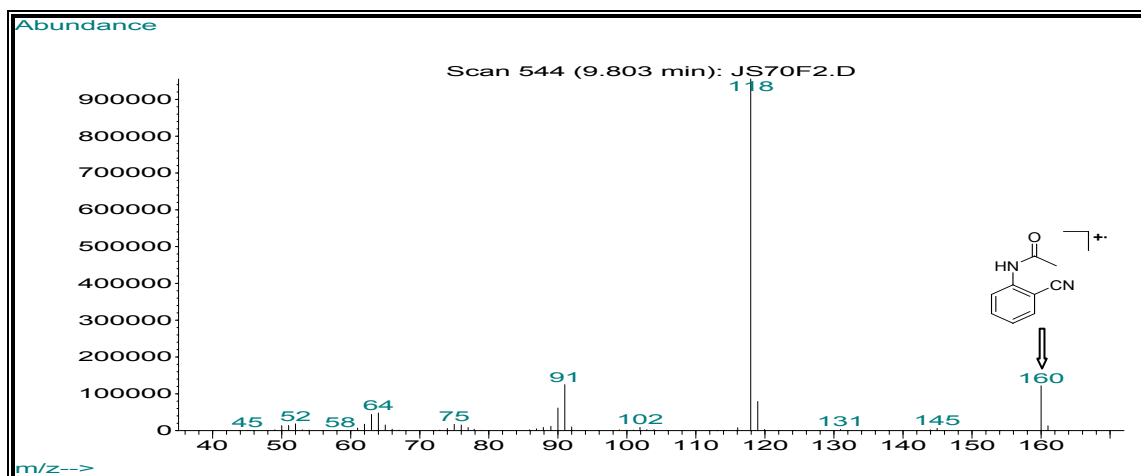


Figura 43. Espectro de masas de la amida **11**



A pesar de no lograr el objetivo de esta etapa, se considera que el diseño para la obtención de nuevos análogos de las paulonas sigue siendo viable con ciertas modificaciones estructurales de los sustratos iniciales analizando los resultados presentados aquí.

8. CONCLUSIONES

Se logró preparar una serie de bases de *Schiff* con el núcleo indólico y 2-oxoindólico a través del proceso de iminización empleando los sustratos económicos y asequibles indol-3-carbaldehído y la isatina con arilaminas *o*-sustituidas. La elucidación estructural de las cetiminas derivadas de la isatina mostraron que el proceso de condensación favoreció la formación de un isómero (*E*) de dos posibles (*Z* y *E*), a excepción de aquella sustituida con ciano en posición orto (**1b**), pues muy posiblemente a través de un proceso de interacción electrostática entre el átomo de carbono del sustituyente nitrilo y el átomo de oxígeno carbonílico del sistema oxoindólico, se favorece la presencia de los dos isómeros en la mezcla.

La versatilidad que ofrecen las iminas como bloques de construcción, y en particular como componentes 2-azadiénicos en la reacción de aza Diels-Alder, permitió sintetizar una nueva serie de derivados espiro-indolino-tetrahydroquinolinicos (**3a-d**) no documentados en la literatura; a través de un proceso altamente diastereoselectivo. La presencia de dos estereoisómeros en uno de los derivados (**3b**), pudo ser explicado con base en suposiciones mecánicas de la reacción, en la cual los factores electrónicos y estéreos favorecen la prevalencia de un tipo particular de diastereoisómero.

El empleo del ácido α -mercaptoacético permitió la generación de derivados tiazolidinona (**4**) y lactona (**5**) espiroanelados al núcleo oxoindólico, moléculas interesantes desde el punto de vista sintético y medicinal, debido a sus implicaciones estructurales y analogía a los sistemas con relevancia biológica ya reportados.

La implementación de dos metodologías de acilación diferentes al derivado indólico C-3-aminometil (**7**), resultó ser un importante proceso regioselectivo. A pesar de la presencia de dos funciones N-H en la molécula, las cuales son susceptibles de sufrir acilación, se logró sintetizar el derivado monoacetilado (**8**) y diacetilado (**9**) con rendimientos aceptables.

Se estudió el comportamiento del sistema indólico en procesos de ciclación intramolecular bajo condiciones ácidas y básicas. El intento de acoplamiento del grupo ciano a la posición C-2, con el fin de generar sistemas tetracíclicos análogos sintéticos de las paulonas, mostró la inestabilidad del fragmento metileno ubicado en la posición C-3 del indol, cuya reactividad favorece el proceso de ruptura.

BIBLIOGRAFÍA

1. GILBERT, K.; MAULE, H.; RUDOLPH, B.; LEWIS, M.; VANDENBURG, H.; SALES, E.; TOZZI, S.; COOKE, D. "Quantitative Analysis of Indigo and Indigo Precursors in Leaves of *Isatis* spp. and *Polygonum tinctorium*". En: *Biotechnol. Prog.*, 2004, 20, 1289-1292
2. VAN ORDER R.B.; LINDWALL H.G. "Indole". En: *Chem. Rev.*, 1942, 30, 69-96.
3. GILLAM, E.; NOTLEY, L.; CAI, H.; VOSS, J.; GUENGERICH, P. "Oxidation of Indole by Cytochrome P450 Enzymes". En: *Biochemistry*, 2000, 39, 13817-13824.
4. GUENGERICH, F.; SORRELLS, J.; SCHMITT, S.; KRAUSER, J.; ARYAL, P.; MEIJER, L. "Generation of New Protein Kinase Inhibitors Utilizing Cytochrome P450 Mutant Enzymes for Indigoid Synthesis". En: *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 3236-3241.
5. RUSSELL, G. A., AND KAUPP, G. "Oxidation of Carbanions.IV. Oxidation of Indoxyl to Indigo in Basic Solution". En: *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 3851-3859.
6. Li, Q.S.; SCHWANEBERG, U.; FISCHER, P.; SCHMID, R.D. "Directed evolution of the fatty-acid hydroxylase P450 BM-3 into an indolehydroxylating catalyst". En: *Chem. Eur. J.*, 2000, 6, 1531-1536.
7. BAO, X.; TIAN, X.; HU, X.; ZHAO, X.; QU, Y.; SONG, C. "Discovery of specific tryptophan hydroxylase in the brain of the beetle *Harmonia axyridis*". En: *Brain Res.*, 2006, 1073-1074, 203-208.
8. TAKASUGI, M.; MONDE, K.; TANAKA, A. "Trapping Experiment with Aniline for a Biosynthetic Intermediate of Sulfur-Containing Cruciferous Phytoalexins". En: *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 9053-9054.
9. SHAABANZADEH, M.; AZIZIAN, J.; HATAMJAFARI, F.; MOHAMMADIZADEH, R. "One-pot rapid and efficient synthesis of new spiro derivatives of 11*H*-indeno[1,2-*b*]quinoxalin-11-one, 6*H*-indeno[1,2-*b*]pyrido[3,2-*e*]pyrazin-6-one and isatin-based 2-pyrazolines". En: *ARKIVOC*, 2006, (xi), 47-58
10. ISCHIA, M.; PALUMBO, A.; PROTA, G. "Adrenalin oxidation revisited. New products beyond the adrenochrome stage". En: *Tetrahedron*, 1988, 44, 6441-6446.
11. RAMESH, A.; SARAVANANA M.; SRIDHARA S. "Synthesis and antibacterial screening of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives". En: *Eur. J. Med.Chem.*, 2001, 36, 615-625.
12. A. MEDVEDEV.; M. CROMEYROLLE-ARIAS.; A. CARDONA.; M. SANDLER.; V. GLOVER. "Tryptophan Derivatives". En: *Brain Res.*, 2005, 1024, 119-123.

13. ÖLGEN, S.; GÖTZ, C.; JOSE, J. "Synthesis and Biological Evaluation of 3-(Substituted-benzylidene)-1,3-dihydro-indolin Derivatives as Human Protein Kinase CK2 and p60^{c-Src} Tyrosine Kinase Inhibitors". En: *Biol. Pharm. Bull.*, **2007**, 30, 715-718.
14. CHIBALE, K.; CHIYANZU, I.; HANSELL, E.; GUT, J.; ROSENTHAL, P.; MCKERROW, J. "Synthesis and Evaluation of Isatins and Thiosemicarbazone Derivatives against Cruzain, Falcipain-2 and Rhodesain". En: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 3527-3530.
15. SUN, L.; TRAN, N.; TANG, F.; APP, H.; HIRTH, P.; McMAHON, G.; TANG, C. "Synthesis and Biological Evaluations of 3-Substituted Indolin-2-ones: A Novel Class of Tyrosine Kinase Inhibitors That Exhibit Selectivity toward Particular Receptor Tyrosine Kinases". En: *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 2588-2603
16. POTTER, P.; HYATT, J.; MOAK, T.; HATFIELD, J.; TSURKAN, L.; EDWARDS, C.; WIERDL, M.; DANKS,†M.; WADKINS, R. "Selective Inhibition of Carboxylesterases by Isatins, Indole-2,3-diones". En: *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 1876-1885.
17. KAPADIA, J.; SHUKLA, Y.; BASAK, P. "The Melosatins-A Novel Class of Alkaloids from *Melochia Tomentosa*". En: *Tetrahedron*, **1980**, 17, 2441-2447.
18. LAATSCH, H.; WAGNER-DÖBLER, I.; OKA, I.; VELURI, R. "New Indole Alkaloids from the North Sea Bacterium *Vibrio parahaemolyticus* Bio249¹". En: *J. Nat. Prod.*, **2003**, 66, 1520-1523.
19. JIANG B.; YANG C.; WANG J. "Enantioselective Synthesis for the (-)-Antipode of the Pyrazinine Marine Alkaloid, Hamacanthin A." En: *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4865-4869.
20. FUSETANI, N.; SUGAWARA, T.; MATSUNAGA, S.; HIROTA, H. "Bioactive marine metabolites. Part 35. Cytotoxic metabolites of the marine sponge *Mycale adhaerens* Lambe". En: *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 4971-4974.
21. PIETRA, F.; D'-AMBROSIO, M.; GUERRIERO, A. "Pteridines, Sterols, and Indole Derivatives from the Lithistid Sponge *Corallistes undulatus* of the Coral Sea". En: *J. Nat. Prod.*, **1993**, 56, 1962-1970.
22. KAMANO, Y.; ZHANG, H.-P.; ICHIHARA, Y.; KIZU, H.; KOMIYAMA, K.; PETTIT, G. R. "Convolutamydine A, a Novel Bioactive Hydroxyoxindole Alkaloid from Marine Bryozoan *Amathia convoluta*". En: *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 2783-2784.
23. GARDEN, S.; TORTES, J.; FERREIRA, A.; SILVA, R.; PINTO, A. "A Modified Sandmeyer Methodology and the Synthesis of (±)-Convolutamydine A". En: *Tetrahedron Lett*, **1997**, 38, 1501-1504.
24. KOBAYASHI, S.; NAKAMURA, T.; SHIROKAWA, S.-I.; HOSOKAWA, S.; NAKAZAKI, A. "Enantioselective Total Synthesis of Convolutamydines B and E". En: *Org. Lett.*, **2006**, 8, 677-679.

25. QUINN, R.; MCKAY, M.; CARROLL, R.; HOOPER, J. "1,2-Bis(1*H*-indol-3-yl)ethane-1,2-dione, an Indole Alkaloid from the Marine Sponge *Smenospongia* sp". En: *J. Nat. Prod.*, **2002**, 65, 595-597.
26. KOUZNETZOV, V.; PALMA, A. "LAS IMINAS, sustratos versátiles en la construcción de heterociclos nitrogenados". Ed. UIS., Bucaramanga, 2000.
27. LAYER R. "The Chemistry of Imines". En: *Chem. Rev.*, **1963**, 63, 489-510.
28. SINGH, K.; VERMA, M.; PANDEYA, S.; STABLES, J. "Anticonvulsant activity of Schiff bases of isatin derivatives". En: *Acta Pharm.*, **2004**, 54, 49-56.
29. RAMESH, A.; SRIDHAR, C. "Synthesis and Pharmacological Activities of Hydrazones, Schiff and Mannich Bases of Isatin Derivatives". En: *Biol. Pharm. Bull.*, **2001**, 24, 1149-1152.
30. PANDEYA, S.; SRIRAM, D.; DE CLERCQ, N. "Synthesis and antimicrobial activity of Schiff and Mannich bases of isatin and its derivatives with pyrimidine". En: *Farmaco*, **1999**, 54, 624-628.
31. RAMESH, A.; STABLES, J.; PANDEYA, S.; SRIDHAR, S. "Anticonvulsant activity of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives". En: *Eur. J. Pharm. Science*, **2002**, 16, 129-132.
32. KONKEL, M.; LAGU, B.; BOTEJU, L.; JIMENEZ, H.; NOBLE, S.; WALKER, M.; CHANDRASENA, G.; BLACKBURN, T.; NIKAM, S.; WRIGHT, J.; KORNBERG, B.; GREGORY, T.; PUGSLEY, T.; AKUNNE, H.; ZOSKI, K.; WISE, L. "3-Arylimino-2-indolones Are Potent and Selective Galanin GAL3 Receptor Antagonists". En: *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 3757-3758.
33. PIRRUNG, M.; PANSARE, S.; KERN, E.; SARMA, K.; KEITH, K. "Combinatorial Optimization of Isatin-,Thiosemicarbazones as Anti-poxvirus Agents". En: *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 3045-3050.
34. KUNICK, C.; MEIJER, L.; SAUSVILLE, E.; GUSSIO, R.; ZAHAREVITZ, D.; LEOST, M.; LINK, A.; SCHULTZ C. "Paullones, a Series of Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors: Synthesis, Evaluation of CDK1/Cyclin B Inhibition, and in Vitro Antitumor Activity. *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 2909-2919.
35. ABADI, A.; ABOU-SERI, S.; ABDEL-RAHMAN, D.; KLEIN C.; LOZACH O.; MEIJER, L. "Synthesis of 3-substituted-2-oxoindole analogues and their evaluation as kinase inhibitors, anticancer and antiangiogenic agents". En: *Eur.J. Med. Chem.*, **2006**, 41, 296-305.
36. TAKEUCHI, Y.; TARUI, T.; SHIBATA, N. "A Novel and Efficient Synthesis of 3-Fluorooxindoles from Indoles Mediated by Selectfluor". En: *Org. Lett.*, **2000**, 2, 639-642.

37. ROBINSON, R.; REITER, L.; BARTH, W.; CAMPETA, A.; COOPER, K.; CRONIN, B.; DESTITO, R.; DONAHUE, K.; FALKNER, F.; FIESE, E.; JOHNSON, D.; KUPERMAN, D.; LISTON, T.; MALLOY, D.; MARTIN, J.; MITCHELL, D.; RUSEK, R.; SHAMBLIN, S.; WRIGHT, C. "Discovery of the Hemifumarate and (α -L-Alanyloxy)methyl Ether as Prodrugs of an Antirheumatic Oxindole: Prodrugs for the Enolic OH Group". En: J. Med. Chem., **1996**, 39, 10-18.
38. SIMIG G.; PORES-MAKKAY M. "New Synthesis of oxindole-1-carboxamides". En: J. Heterocyclic Chem., **2001**, 38, 451-455.
39. REITER J.; ESSES-REITER, K. "Attempted Synthesis of a Tenidap Isomer and Formation of an Unexpected Stable Water Adduct". En: J. Heterocyclic Chem., **2001**, 37, 927-933.
40. MOHAN, P.; SURESH, T.; NANDHA, R. "A photochemical route to synthesize cryptosanguinolentine". En: Tetrahedron Lett., **2002**, 43, 3327-3328.
41. AZIZIAN, J.; MEHRDAD, M.; JADIDI, K.; SARRA, Y. "Rearrangement of 4-imino-(1H,4H)-3,1-benzoxazine-2-ones to 2,4-quinazolinediones via an isocyanate carboxamide intermediate". En: Tetrahedron Lett., **2000**, 41, 5265-5268.
42. WEINREB, S.; LIN, X. "Model studies on total synthesis of the chartellines, spirocyclic β -lactam alkaloids from a marine bryozoan". En: Tetrahedron Lett., **2001**, 42, 2631-2633.
43. PATEL, B.; TALUKDAR, B.; BHATTACHARJYA, G.; NAIK, S. "Chemoselective Acylation of Amines in Aqueous Media". En: Eur. J. Org. Chem., **2004**, 1254-1260
44. PRIMOFIORE, G.; SETTIMO, F.; TALIANI, S.; MARINI, A.; NOVELLINO, E.; GRECO, G.; LAVECCHIA, A.; BESNARD, F.; TRINCAVELLI, L.; COSTA, B.; MARTINI, C. "Novel N-(Arylalkyl)indol-3-ylglyoxylylamides Targeted as Ligands of the Benzodiazepine Receptor: Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Modeling Analysis of the Structure-Activity Relationships". En: J. Med. Chem., **2001**, 44, 2286-2297.
45. HIPSKIND, P.; HOWBERT, J.; BRUNS, R.; CHO, S.; CROWELL, T.; FOREMAN, M.; GEHLERT, D.; IYENGAR, S.; JOHNSON, K.; KRUSHINSKI, J.; LI, D.; LOBB, K.; MASON, N.; MUEHL, B.; NIXON, J.; PHEBUS, L.; REGOLI, D.; SIMMONS, R.; THRELKELD, P.; WATERS, D.; GITTER, B. "3-Aryl-1,2-diacetamidopropane Derivatives as Novel and Potent NK-1 Receptor Antagonists". En: J. Med. Chem., **1996**, 39, 736-748.
46. TAKASU, K.; NISHIDA, N.; TOMIMURA, A.; IHARA, M. "Convenient Synthesis of Substituted Piperidinones from α,β -Unsaturated Amides: Formal Synthesis of Deplancheine, Tacamonine, and Paroxetine". En: J. Org. Chem., **2005**, 70, 3957-3962.

47. FRITZ, J.; HIPSKIND, P.; LOBB, K.; NIXON, J.; THRELKELD, P.; GITTER, B.; McMILLIAN, C.; KALDOR, S. "Expedited Discovery of Second Generation NK-1 Antagonists: Identification of a Nonbasic Aryloxy Substituent". En: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, 11, 1643-1646.
48. SCHMITZ, F. J.; HOLLENBEAK, K. H.; PRASAD, R. S. "Marine natural products: Cytotoxic spermidine derivatives from the soft coral *Sinularia brongersmai*". En: *Tetrahedron Lett.*, 1979, 20, 3387-3390.
49. REYES, F.; FERNANDEZ, R.; MARTIN, R. "Granulatamides A and B, Cytotoxic Tryptamine Derivatives from the Soft Coral *Eunicella granulata*". En: *J. Nat. Prod.*, 2006, 69, 668-670.
50. HIPSKIND, P.; HOWBERT, J.; BRUNS, R.; CHO, S.; CROWELL, T.; FOREMAN, M.; GEHLERT, D.; IYENGAR, S.; JOHNSON, K.; KRUSHINSKI, J.; LI, D.; LOBB, K.; MASON, N.; MUEHL, B.; NIXON, J.; PHEBUS, L.; REGOLI, D.; SIMMONS, R.; THRELKELD, P.; WATERS, D.; GITTER, B. "3-Aryl-1,2-diacetamidopropane Derivatives as Novel and Potent NK-1 Receptor Antagonists". En: *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 736-748.
51. NISHINO, N.; JOSE, B.; OKAMURA, S.; EBISUSAKI, S.; KATO, T.; SUMIDA, Y.; YOSHIDA, M. "Cyclic Tetrapeptides Bearing a Sulfhydryl Group Potently Inhibit Histone Deacetylases". En: *Org. Lett.*, 2003, 5, 5079-5082.
52. MILLER, T. A.; WITTER, D. J.; BELVEDERE, S. "Histidone Deacetylase Inhibitors". En: *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 5097-5116.
53. OLIVEIRA-BRETT, A.; DICULESCU, V.; KUMBHAT, S. "Electrochemical behaviour of isatin at a glassy carbon electrode". En: *Anal. Chim. Acta*, 2006, 575, 190-197.
54. FERREIRA, N.; SILVA, M, T. "Laser flash photolysis study of the photochemistry of isatin and *N*-methylisatin". En: *J. Photochem. Photobiol. A*, 2004, 162, 225-229.
55. SEMENOV, B.; NOVIKOV, K.; LYSENKO, K.; KACHALA, V. "Diastereoselective synthesis of (2S*)-2-[(R*)-1*H*-indol-3-yl(phenyl)methyl]-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one". En: *Tetrahedron Lett.*, 2006, 47, 3479-3483.
56. BARBA, F.; BATANERO, B. "Electrosynthesis of tryptanthrin". En: *Tetrahedron Lett.*, 2006, 47, 8201-8203.
57. MARKÓ, I.; TURET, L.; TINANT, B.; DECLERCQ, J.; TOUILLAUX, R. "Novel anionic polycyclisation cascade. Highly stereocontrolled assembly of functionalised tetracycles akin to the middle core of the manzamines". En: *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 6591-6595.
58. REISSIG, H.; GROSS, S. "Novel Stereoselective Syntheses of Highly Functionalized Benzannulated Pyrrolizidines and Indolizidines by Samarium Diodide Induced Cyclizations of Indole Derivatives". En: *Org. Lett.*, 2003, 5, 4305-4307.

59. QUINTANILLA, R.; COLUNGA, J.; CABALLERO, A.; WAKSMAN, N.; GOMEZ, R.; RODRÍGUEZ, C.; TAMEZ, R. "5,5'-Biindole". En: *Molbank*, 2006, M474.
60. PADWA, A.; WANG, Q.; NARA, S. "A New Synthesis of γ -Lactams Based on the Reaction of Vinyl Sulfilimines with Dichloroketene". En: *Org. Lett.*, 2005, 7, 839-841.
61. MATOS, M.; MIRANDA, M.; MORAIS, V.; LIEBMAN, J. "Are isatin and isatoic anhydride antiaromatic and aromatic respectively? A combined experimental and theoretical investigation". En: *Org. Biomol. Chem.*, 2003, 1, 2566-2571.
62. SAKAI, N.; HAMAJIMA, T.; KONAKAHARA, T. "Friedel-Crafts reaction of indoles with *N*-silyl-*N,O*-acetal catalyzed by Cu(OTf)₂ in the presence of TMSCl leading to indolyl primary amines". En: *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 4821-4823.
63. OPATZ, T.; FERENC, D. "Preparation of Indoles from α -Aminonitriles: A Short Synthesis of FGIN-1-27". En: *Org. Lett.*, 2006, 8, 4473-4475.
64. CASTELLS, J.; FREIRE, G.; DOMÍNGUEZ, G.; CASARRUBIOS, L.; SERRANO, L. "Preparation of 3,4-enynindoles via directed lithiation and application to the synthesis of 3,4-carbocycloindoles". En: *Tetrahedron*, 2002, 58, 5407-5415.
65. MEWSHAW, R.; MEAGHER, K.; EVRARD, D.; ZHOU, P.; SMITH, D.; SCERNI, R.; SPANGLER, T.; ABULHAWA, S.; SHI, X.; SCHECHTER, L.; ANDREE, T. "Studies Towards the Next Generation of Antidepressants. Part 1: Indolylcyclohexylamines as Potent Serotonin Reuptake Inhibitors". En: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, 11, 1885-1888.
66. OTTONI, O.; NEDER, A.; DIAS, A.; CRUZ, R.; AQUINO, L. "Acylation of Indole under Friedel-Crafts Conditions An Improved Method To Obtain 3-Acylindoles Regioselectively". En: *Org. Lett.*, 2001, 3, 1005-1007.
67. SMYTHE, M.; HORTON, D.; BOURNE, G. "The Combinatorial Synthesis of Bicyclic Privileged Structures or Privileged Substructures". En: *Chem. Rev.*, 2003, 103, 893-930.
68. KOUZNETZOV, V.; PALMA, A. Química básica de los heterociclos y su importancia práctica. Ed UIS, Bucaramanga, 1997. p. 104-114.
69. BANSAL, R. K. "Synthetic Approaches in Organic Chemistry". Customer Service, Delhi, 1998, p. 373-374.
70. KOBAYASHI, S. "Scandium triflate in organic synthesis". En: *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 1, 19-21.
71. CROUSSE, B.; BÉGUÉ, J-P.; BONNET-DELPON, D. "Synthesis of tetrahydroquinolines derivatives from α -CF₃-*N*-arylalimine and vinyl ethers". En: *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 5765-5768.

72. MAYR, H.; OFIAL, A. R.; SAUER, J.; SCHMIED, B. “[2⁺+4] Cycloadditions of iminum ions-Concerted or stepwise mechanism of Aza Diels-Alder reactions?.” En: Eur. J. Org. Chem., **2000**, 2013-2020.
73. SUNDARARAJAN, G.; PRABARAGAN, N.; VARGHESE, B. “First asymmetric synthesis of quinoline derivates by inverse demand (IED) *Diels-Alder* reaction using chiral Ti(IV) complex”. En: Org. Lett., **2001**, 3, 1973-1976.
74. HOEMANN, M.; XIE, R.; ROSSI, R.; MEYER, S.; SIDHU, A.; CUNY, G.; HAUSKE, J. “Potent In Vitro Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Activity of 2-(1H-indol-3-yl)tetrahydroquinoline Derivatives”. En: Bioorg. Med. Chem. Lett., **2002**, 12, 129-132.
75. FUJISAWA, S.; MURAKAMI, Y.; SHOJI, M.; HIRATA, A.; TANAKA, S.; YOKOE, I. “Dehydrodiisoeugenol, an isoeugenol dimer, inhibits lipopolysaccharide-stimulated nuclear factor kappa B activation and cyclooxygenase-2 expression in macrophages”. En: Arch. Biochem. Biophys, **2005**, 434, 326-332.
76. CHOI, C.; PARK, K.; LEE, J-H.; JEON, Y.; LIU, K-H.; OH, S.; KIM, D-E.; YEA, S. “Isoeugenol suppression of inducible nitric oxide synthase expression is mediated by down-regulation of NF-κB, ERK1/2, and p38 kinase”. En: Eur. J. Pharmacol, **2007**, doi: 10.1016/j.ejphar.2007.07.034.
77. GEORGE, J.; PRICE, C.; MARR, M.; MYERS, C.; JAHNKE. “Evaluation of Developmental Toxicity of Isoeugenol in Sprague-Dawley (CD) Rats”. En: Toxicol. Sci., **2001**, 60, 112-120.
78. YEA, S.; PARK, K-R.; LEE, J-H.; CHOI, C.; LIU, K-H.; SEOG D-H.; KIM, D-H.; KIM, D-E.; YUN, C-H. “Suppression of interleukin-2 gene expression by isoeugenol mediated through down-regulation of NF-AT and NF-κB”. En: Int. Immunopharmacol., **2007**, 7, 1251-1258.
79. ROMPELBERG, C.J.; VERHAGEN, H.; BLADEREN, P.J. “Effects of the naturally occurring alkenylbenzenes eugenol and trans-anethole on drug-metabolizing enzymes in the rat liver”. En: Food Chem. Toxicol., **1993**, 31, 637-645.
80. RAJAKUMAR, D.V.; RAO, M.N. “Dehydrozingerone and isoeugenol as inhibitors of lipid peroxidation and as free radical scavengers”. En: Biochem. Pharmacol., **1993**, 46, 2067-2072.
81. HO, S-H.; HUANG, Y.; LEE, H-C.; YAP, Y-L. “Insecticidal properties of eugenol, isoeugenol and methyleugenol and their effects on nutrition of Sitophilus zeamais Motsch. (Coleoptera: Curculionidae) and Tribolium castaneum (Herbst) (Coleoptera: Tenebrionidae) “. En: J. Sto. Prod. Res., **2002**, 38, 403-412.
82. SHARMA, J.; SRIVASTAVA, K.; GAN, E. “Suppressive effects of eugenol and ginger oil on arthritic rats”. En: Pharmacology, **1994**, 49, 314-318.

83. ATSUMI, T.; FUJISAWA, S.; TONOSAKI, A. "A comparative study of the antioxidant/prooxidant activities of eugenol and isoeugenol with various concentrations and oxidation conditions". En: *Toxicology in Vitro*, **2005**, 19, 1025-1033.
84. TITOUANI, S.; FADEL, F.; SOUFIAOUI, M.; AJAMAY, H.; MAZZAH, A. "Synthèse de nouveaux dérivés tétrahydroquinoléines et quinoléines via la réaction d'aza-Diels-Alder suivie d'aromatization". En: *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 5905-5908.
85. DEWICK P. M. "Medicinal Natural Products a Biosynthetic Approach", 2^{ed}, John Wiley & Sons, New York, 2002, p. 347-359.
86. STERNFELD, F.; GUIBLIN, A.; JELLEY, R.; MATASSA, V.; REEVE, A.; HUNT P.; BEER, M.; HEALD, A.; STANTON, J.; SOHAL, B.; WATT, A.; STREET, L. "Synthesis and Serotonergic Activity of 3-[2-(Pyrrolidin-1-yl)ethyl]indoles: Potent Agonist for the h5-HT_{1D} Receptor with High Selectivity over the h5-HT_{1B} Receptor". En: *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 677-690.
87. SEEFELD, M.; MILLER, W.; NEWLANDER, K.; BURGESS, J.; DeWOLF. Jr, W.; ELKINS, P.; HEAD, M.; JAKAS, D.; JANSON, C.; KELLER, P.; MANLEY, P.; MOORE, T.; PAYNE, D.; PEARSON, S.; POLIZZI, B.; QIU, X.; RITTENHOUSE, S.; UZINSKAS, I.; WALLIS, N.; HUFFMAN, W. "Indoles Naphthyridinines as Inhibitors of Bacterial Enoyl-ACP Reductases FabI and fabK". En: *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 1627-1635.
88. CHEN, C.T.; LI, W.; HWANG, D.; CHEN, C.P.; SHEN, C.; HUANG, C.; CHEN, T.; LIN, C.H.; CHANG, Y.L.; CHANG, Y.Y.; LO, Y.; TSENG, H.; LIN, C.C.; SONG, J.; CHEN, H.C.; CHEN, S.J.; WU, S. "Synthesis and Biological Evaluation of N-Heterocyclic Indolyl Glyoxylamides as Orally Active Anticancer Agents". En: *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 1706-1715.
89. KUNICK, C.; XIE, X.; LEMCKE, T.; GUSSIO, R.; ZAHAREVITZ, D.; LEOST, M.; MEIJER, L. "Epoxide-containing side chains enhance antiproliferative activity of paullones". En: *J. Med. Chem.*, **2005**, 40, 655-661.
90. BÉNÉTEAU, V.; HENRY, N.; BLU, J.; MÉROUR, J-Y. "New Route to the 5,12-Dihydro-7H-benzo[2,3]azepino[4,5-b]indol-6-one Core via Tin-Mediated Indole Synthesis". En: *Synthesis*, **2006**, 3895-3901.
91. KUNICK, C.; LEMCKE, T.; GUSSIO, R.; ZAHAREVITZ, D.; LEOST, M.; MEIJER, L.; SCHULTZ, C.; JALLURI, R.; SAUSVILLE, E. "2-Substituted Paullones: CDK1/Cyclin B-Inhibiting Property and In Vitro Antiproliferative Activity" En: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 567-569.
92. JOUCLA, L.; PUTEY, A.; JOSEPH, B. "Synthesis of fused heterocycles with a benzazepine moiety via intramolecular Heck coupling. En: *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 8177-8179.

93. M. DECKER, R. FAUST, M. WEDIG, M. NIEGER, U. HOLZGRABE AND J. LEHMANN. "Indoles XIV. 4-phenylpyrido[4,3-*b*]indoles and 5-phenylazepino[4,5-*b*]indoles by cyclisation of N-indolylalkylephedrine derivatives—scope and stereoselectivity". En: *Heterocycles*, **2001**, 55, 1455-1466.
94. JOSEPH, B.; ALAGILLE, D.; ROUSSEAU, C.; MEROUR, J-Y. "Synthesis of Benzo[5,6]cydohepta[*b*]indol-6-one Derivatives". En: *Tetrahedron*, **1999**, 55, 4341-4352.
95. SANNIGRAHI, M. "Stereocontrolled Synthesis of Spirocyclics". En: *Tetrahedron*, **1999**, 55, 9007-9071.
96. FAULKNER, J.; JAMESH, M.; KUNZE, H. "Two New Brominated Tyrosine Derivatives from the Sponge *Druinella* (= *psammaplysilla*) *purpurea*". En: *J. Nat. Prod.*, **1991**, 54, 1137-1140.
97. LAIHIA, K.; VALKONEN, A.; KOLEHMAINEN, E.; ANTONOV, A.; ZHUKOV, D.; FEDOSOV, I.; NIKIFOROV, V. "¹H, ¹³C, ¹⁵N NMR, ESI mass spectral and single crystal X-ray structural characterization of three spiro[pyrrolidine-2,3'-oxindoles]". En: *J. Mol. Struct.*, **2006**, 800, 100-105.
98. UNG, A.; PYNE, S.; YONG, S.; SKELTON, B.; WHITE, A. "Synthesis of novel 30-spirocyclic-oxindole derivatives and assessment of their cytostatic activities". En: *Tetrahedron*, **2007**, 63, 5579-5586.
99. GANGULY, A.; SEAH, N.; POPOV V.; WANG, C.; KUANG, R.; SAKSENA, A.; PRAMANIK, B.; CHAN, T.; MCPHAIL, A. "Solution- and solid-phase synthesis of enantiomerically pure spiro oxindoles". En: *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 8981-8983.
100. RAGHUNATHAN, R.; JAYASHANKARAN, J.; MANIAN, R-D.; VENKATESAN, R. "A regioselective synthesis of dispiro[oxindole-cyclohexanone]pyrrolidines and dispiro[oxindole-hexahydroindazole]pyrrolidines by sequential 1,3-dipolar cycloaddition and annulation through a microwave induced solvent-free approach". En: *Tetrahedron*, **2005**, 61, 5595-5598.
101. STEVENS, C.; MEENEN, E.; EECKHOUT, Y.; HAYDONCK, B.; HOOGLE, W. "Synthesis of highly functionalised spiro-indoles by a halogen atom transfer radical cyclization". En: *Chem. Commun.*, **2005**, 38, 4827-4829.
102. TENG, D.; ZHANG, H.; MENDONCA, A. "An Efficient Synthesis of a Spirocyclic Oxindole Analogue". En: *Molecules*, **2006**, 11, 700-706.
103. UNG, A.; PYNE, S.; SKELTON, B.; YONG, S.; WHITE, A. "Syntheses of spiro[cyclopropane-1,3-oxindole]-2-carboxylic acid and cyclopropa[*c*]quinoline-7b-carboxylic acid and their derivatives". En: *Tetrahedron*, **2007**, 63, 1191-1199.
104. WILLIAMS, R.; CEBAR, P. "The Asymmetric Total Synthesis of (+)- and (-)-Spirotryprostatin B". En: *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 5666-5667.

105. WANG, S.; DING, K.; LU, Y.; NIKOLOVSKA-COLESKA, Z.; QIU, S.; DING, Y.; GAO, W.; STUCKEY, J.; KRAJEWSKI, K.; ROLLER, P.; TOMITA, Y.; PARRISH, D.; DESCHAMPS, J. "Structure-Based Design of Potent Non-Peptide MDM2 Inhibitors". En: J. Am. Chem. Soc., **2005**, 127, 10130-10131.
106. KORNET, M.; THIO, A. "Oxindole-3-spiropyrrolidines and -piperidines. Synthesis and Local Anesthetic Activity". En: J. Med. Chem., **1976**, 19, 892-898.
107. PERUMAL, P.; SAVITHA, G.; NIVEDITHA, K.; MURALIDHARAN, D. "An efficient one-pot synthesis of spiro dihydrofuran oxindole and spiro 2-hydroxytetrahydrofuran oxindole derivatives via (3+2) oxidative cycloaddition mediated by CAN". En: Tetrahedron Lett., **2007**, 48, 2943-2947.
108. DANDIA, A.; ARYA, K.; KHATURIA, S.; YADAV, P. "Facile one pot microwave enhanced multistep synthesis of novel biologically important scaffold spiro[indole-pyridopyrimidines]". En: ARKIVOC, **2005** (xiii), 80-88.
109. POPP, F.; RAJOPADHYET, M. "Potential Anticonvulsants. 11. Synthesis and Anticonvulsant Activity of Spiro[1,3-dioxolane-2,3'-indolin]-2'-one and Structural Analogues". En: J. Med. Chem., **1988**, 31, 1001-1005.
110. KALCK, P.; LENOBLE, G.; URRUTIGOÏTY, M. "A chemoselective and regioselective catalytic way to a novel nine-membered lactone". En: Tetrahedron Lett., **2001**, 42, 3697-3700.
111. ESMAILI, A.; BODAGHI, A. "New and efficient one-pot synthesis of functionalized γ -spiro lactones mediated by vinyltriphenylphosphonium salts". En: Tetrahedron, **2003**, 59, 1169-1171.
112. NAIR, V.; VELLALATH, S.; POONOTH, M.; MOHAN, R.; SURESH, E. "N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Reaction of Enals and 1,2-Dicarbonyl Compounds: Stereoselective Síntesis of Spiro γ -Butyrolactones". En: Org. Lett., **2006**, 8, 507-509.
113. ALMENDROS, P.; ALCAIDE, B.; RODRÍGUEZ-ACEBES, R. "Efficient Entry to Diversely Functionalized Spirocyclic Oxindoles from Isatins through Carbonyl-Addition/Cyclization Reaction Sequences". En: J. Org. Chem., **2006**, 71, 2346-2351.
114. ANSARI, W-H.; RAHMAN, M.; MUKHTAR, S.; LEMIERE, G. "Synthesis, stereochemistry and biological activity of some novel long alkyl chain substituted thiazolidin-4-ones and thiazan-4-one from 10-undecenoic acid hydrazide". En: Eur. J. Med. Chem., **2005**, 40, 173-184.
115. ALTINTAS, H.; ATEŞ, Ö.; BİRTEK-SÖZ, S.; ÖTÜK, G.; UZUN, M.; SATANA, D. "Synthesis of Mannich Bases of Some 2,5-Disubstituted 4-Thiazolidinones and Evaluation of Their Antimicrobial Activities". En: Turk. J. Chem., **2005**, 29, 425-435.

116. CAO, L-H.; TAO, J.; WANG, D-Z.; WANG, C-F. "Synthesis of 1,3,4-oxadiazoles and 1,3-Thiazolidinones Containing 1,4,5,6-Tetrahydro-6-pyridazinone". En: J. Chinese Chem. Soc., **2006**, 53, 1193-1197.
117. SATTIGERI, V.; SONI, A.; SINGHAL, S.; KHAN, S.; PANDYA, M.; BHATEJA, P.; MATHUR, T.; RATTAN, A.; KHANNA, J.; MEHTA, A. "Synthesis and antimicrobial activity of novel thiazolidinones". En: ARKIVOC, **2005** (ii), 46-59.
118. MIR-KASMI, S.; DJAFR, A.; PAGUIN, L.; HAMELIN, J.; RAHMOUNI, M. "One-Pot Síntesis of 5-Arylidene-2-Imino-4-Thiazolidinone Under Microwave Irradiation". En: Molecules, **2006**, 11, 597-602.
119. ANSARI, W-H.; MUKHTAR, S.; RAHMAN, M.; LEMIERE, G.; GROOT, A.; DOMMISSE, R. "Bifunctional Derivatives of p,p'-Dichlorochoalcone. Part II. Synthesis of a Novel Compound 2-[2-Carboximethylthio-2-(4-chlorophenyl)ethyl]-2-(4-Chlorophenyl)-4-Thiazolidinone". En: Molecules, **1999**, 4, 232-237.
120. KATTI, S.; SRIVASTARA, T.; GAIKWAD, A.; HAG, W.; SINHA, S. "Synthesis and biological evaluation of 4-Thiazolidinone derivatives as potential antimycobacterial agents". En: ARKIVOC, **2005** (ii), 120-130.
121. BOLOGNESE, A.; CORREALE, G.; MANFRA, M.; LAVECCHIA, A.; NOVELLINO, E.; BARONEC, V. "Thiazolidin-4-one formation. Mechanistic and synthetic aspects of the reaction of imines and mercaptoacetic acid under microwave and conventional heating". En: Org. Biomol. Chem., **2004**, 2, 2809-2813.
122. JAIN, M.; KHANNA, P.; SAXENA, A.; BHAGAT, S.; OLSEN, C.; JAIN, S. "Synthesis of Some Novel bis-Spiro[indole-pyrazolinyl-thiazolidine]-2,4'-diones." En: Synth. Commun., **2006**, 36, 1863-1872.
123. DANDIA, A.; SINGH, R.; KHATURIA, S.; MÉRIENNE, C.; MORGANTC, G.; LOUPYD, G. "Efficient microwave enhanced regioselective synthesis of a series of benzimidazolyl/triazolyl spiro [indole-thiazolidinones] as potent antifungal agents and crystal structure of spiro[3H-indole-3,2'-thiazolidine]-3'(1,2,4-triazol-3-yl)- 2,4'(1H)-dione". En: Bioorg. Med. Chem., **2006**, 14, 2409-2417.
124. CHEN, H.; XUAN, W.; DU, J.; LIANG, S.; LI, T.; CAI, D. "Two new indole alkaloids from *Nauclea officinalis*". En: J. Asian Nat. Prod. Res., **2006**, 8, 719-722.
125. ABREU, P.; PEREIRA, A. "New Indole Alkaloids from *Sarcocephalus Latifolius*". En: Nat. Prod. Res, **2001**, 15, 43-48.
126. SOMEI, M.; FUMIO YAMADA. "Simple indole alkaloids and those with a nonrearranged monoterpenoid unit". En: Nat. Prod. Rep., **2003**, 20, 216-242.

127. MIYAGAWA, H.; KAI, K.; HORITA, J.; WAKASA, K. "Three oxidative metabolites of indole-3-acetic acid from *Arabidopsis thaliana*". En: *Phytochemistry*, 2007, 68, 1651-1663.
128. VINE, K.; LOCKE, J.; RANSON, M.; PYNEB, S.; BREMNE, J. "In vitro cytotoxicity evaluation of some substituted isatin derivatives". En: *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, 15, 931-938.
129. LI, S.; TRAN, N.; TANG, F.; HIRTH, H.; McMAHON, G.; TANG, C. "Synthesis and Biological Evaluation of 3-Substituted Indolin-2-ones: A Novel Class of Tyrosine Kinase Inhibitors That Exhibit Selectivity toward Particular Kinases". En: *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 2588-2603
130. YOUSSEF, A. "Synthesis of Some Heterocycles of Expected Biological Activity Through the Action of isatin-3 thiosemicarbazone on Acetylenic Ketones and Esters". En: *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, 2002, 177, 173-178.
131. SUPURAN, C.; CHOHAN, Z.; PERVEZ, H.; RAUF, A.; KHAN, K. "Isatin-derived Antibacterial and Antifungal Compounds and their Transition Metal Complexes". En: *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2004, 19, 417-423.
132. OSMAN, F.; EL-SAMAHY, F. "The Reaction of Isatin with Alkoxy carbonylmethylene (triphenyl)phosphoranes". En: *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, 1998, 134, 437-446.
133. ASHRY, S.; RAMADAN, S.; HAMID, H.; HAGAR, M. "Microwave-Assisted Synthesis of Quinoline Derivatives from Isatin". En: *Synth. Commun.*, 2005, 35, 2243-2250.
134. GARDEN, S.; TORRES, J.; SILVA, L.; PINTO, A. "A Convenient Methodology for the N-Alkylation of Isatin Compounds". En: *Synth. Commun.*, 1998, 28, 1679-1689.
135. PATAKI, I.; MEZEI, S.; ADAMIK, A.; GLOVER, V.; GECSE, A.; TELEGDY, G. "In vivo effects of isatin on rat platelet eicosanoids". En: *Platelets*, 2005, 16, 39-43.
136. MEDVEDEV, A.; IGOSHEVA, N.; CRUMEYROLLE-ARIA, M.; GLOVER, V. "Isatin: Role in stress and anxiety". En: *Stress*, 2005, 8, 175 -183.
137. AL-THEBEITI, M. "Synthesis of some New Spiro[indoline-3,2'-(1',2',3',4'-tetrahydroquinoline)]-2,4'-diones Derivatives". En: *Heterocycles*, 1998, 48, 145-150.
138. HATAMJAFARI, F. "New Protocol to Synthesize Spiro-1,4-dihydropyridines by Using a Multicomponent Reaction of Cyclohexanone, Ethyl Cyanoacetate, Isatin, and Primary Amines under Microwave Irradiation". En: *Synth. Commun.*, 2006, 36, 3563-3570.

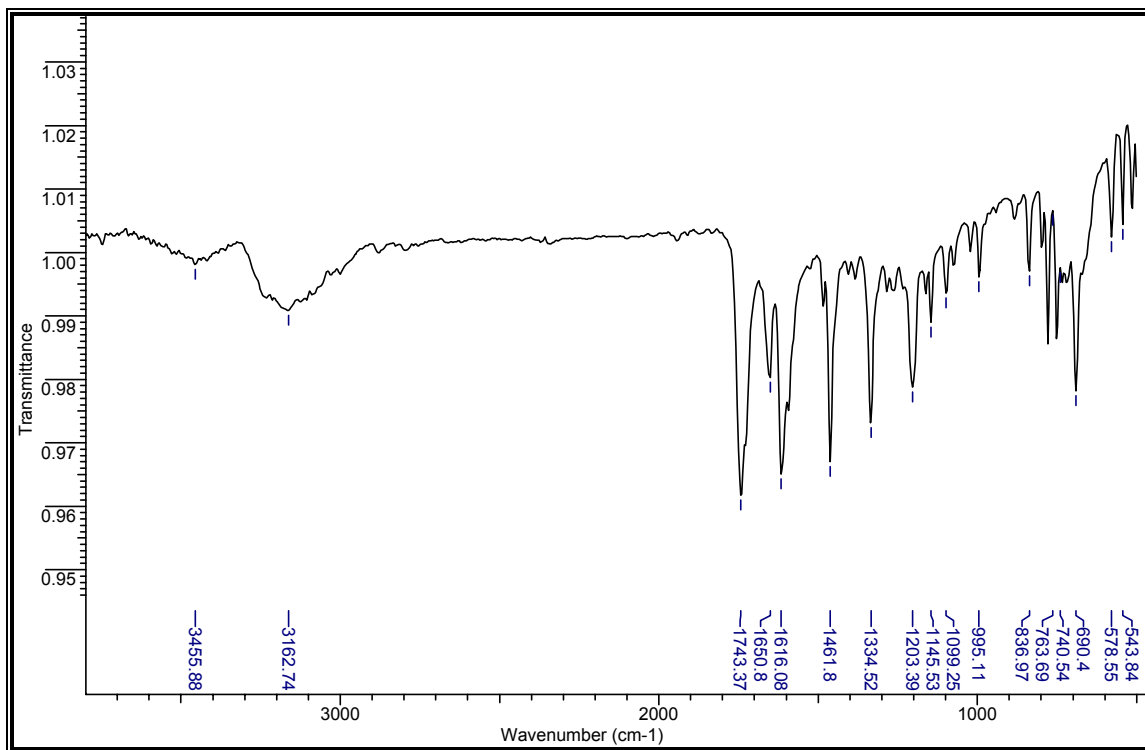
139. POORNACHANDRAN, M.; MURUGANANTHAM, R.; RAGHUNATHAN, R. "Regioselective Synthesis of Novel Spirooxindole and Spiroindano Nitro Pyrrolidines Through 3+2 Cycloaddition Reaction". En: *Synth. Commun.*, **2006**, 36, 141-150.
140. SRIDHAR, G.; RAGHUNATHAN, R. "Rapid Access for the Synthesis of 1-N-Methyl-spiro[2.3]oxindole-spiro[3.7](3"-Aryl)-5"-methyl-3",3a",4",5",6",7"-hexahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-4-aryl-pyrrolidines Through Sequential 1,3-Dipolar Cycloaddition and Annulation". En: *Synth. Commun.*, **2006**, 36, 21-29
141. DURGA, R.; MANIAN, R.; JAYASHANKARAN, J.; RAGHUNATHAN, R. "A New Access to Dispiro 7-Oxaindazolidines Spirooxindole Derivatives". En: *Synth. Commun.*, **2003**, 33, 4053-4061.
142. DANDIA, A.; SHARMA, C.; SAHA, M. "[3H-indole-3,2'-tetrahydro-1,3-thiazine].2,4'(1H)-diones". En: *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **1998**, 139, 57-66.
143. JAIN, S.; KHANNA, P.; BHAGAT, S.; JAIN, M.; SAKHUJA, R. "Novel Fluorinated Spiro[Indole-indazolyl-thiazolidine]-2,4-diones: Design and Synthesis". En: *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **2005**, 180, 1829-1839.
144. CHELUCCI, G.; ORRÙ, G.; SOCCOLINI, F. "Synthesis of chiral 2-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolines from naturally occurring monoterpenes". En: *ARKIVOC*, **2004** (xiv), 44-50.
145. SANO, T.; TODA, J.; SAKAGAMI, M. "A Novel Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines *via* Pummerer-Type Reaction of *N*-Aryl-*N*-(phenylsulfinyl)propyl]formamide". En: *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, 47, 269-1275
146. ARYA, P.; COUVE-BONNAIRE, S.; CHOU, D.; GAN, Z. "A Solid-Phase, Library Synthesis of Natural-Product-Like Derivatives from an Enantiomerically Pure Tetrahydroquinoline Scaffold". En: *J. Comb. Chem.*, **2004**, 6, 73-77.
147. XI, C.; YANG, X.; JIANG, Y. "CuCl₂-catalyzed One-pot Formation of Tetrahydroquinolines from *N*-Methyl-*N*-alkylanilines and Vinyl Ethers in the Presence of *t*-Butylhydroperoxide". En: *Molecules*, **2006**, 11, 978-987
148. RUEPING, M.; THEISSMANN, T.; ANTONCHICK, A. "Metal-Free Brønsted Acid Catalyzed Transfer Hydrogenation –New Organocatalytic Reduction of Quinolines". En: *Synlett*, **2006**, 7, 1071-1074.
149. COLOMINAS, C.; OROZCO, M.; LUQUE, F.; BORELL, J.; TEXIDÓ, J. "A Priori Prediction of Substituent and Solvent Effects in the Basicity of Nitriles". En: *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4947-4953.

150. SHUDO, K.; YATO, M.; OHWADA, T. "Requirements for Houben-Hoesch and Gattermann Reactions. Involvement of Diprotonated Cyanides in the Reactions with Benzene". En: *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 691-692.
151. SANTILLI, A.; OSDENE, T. "5H-1,4-Benzodiazepin-5-ones. Ring-Closure Reactions of Substituted 2-Aminobenzamides". En: *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 1998-2003.
152. CRABTREE, E.; POZIOMEK, E. "Cyanide-Catalized Fragmentation of Triketone monoximes". En: *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 1231-1233.

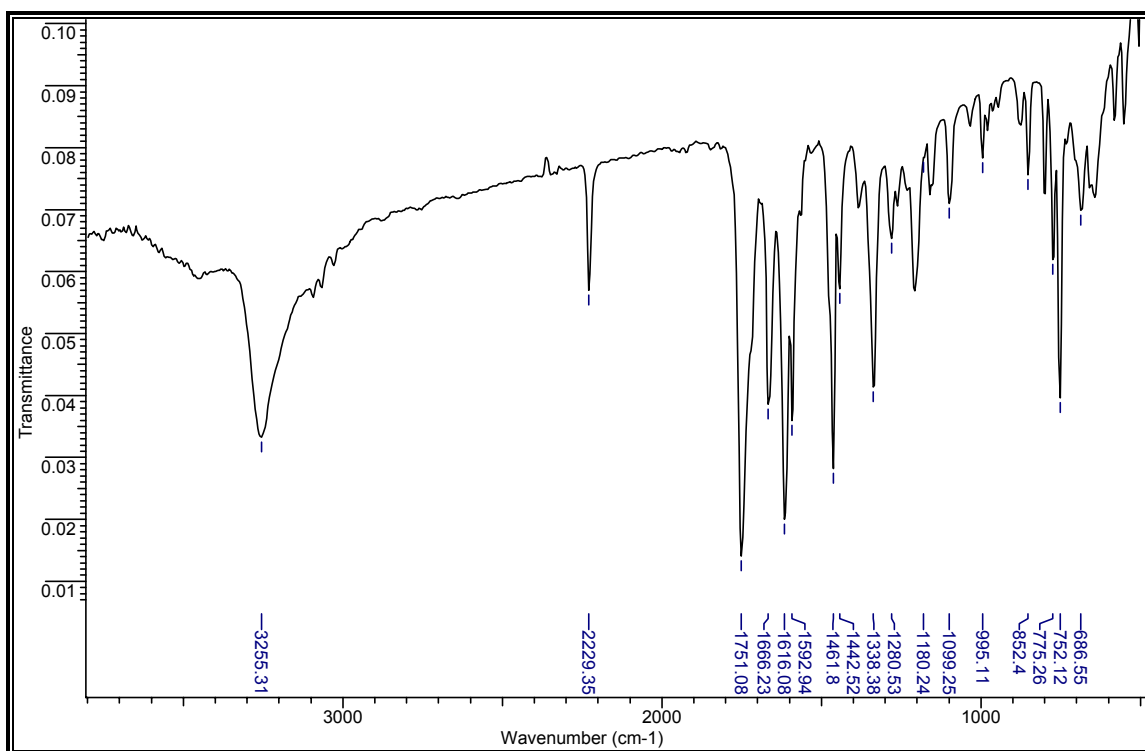
ANEXOS

ANEXOS I
Espectros de Infrarrojo (IR) de los compuestos sintetizados

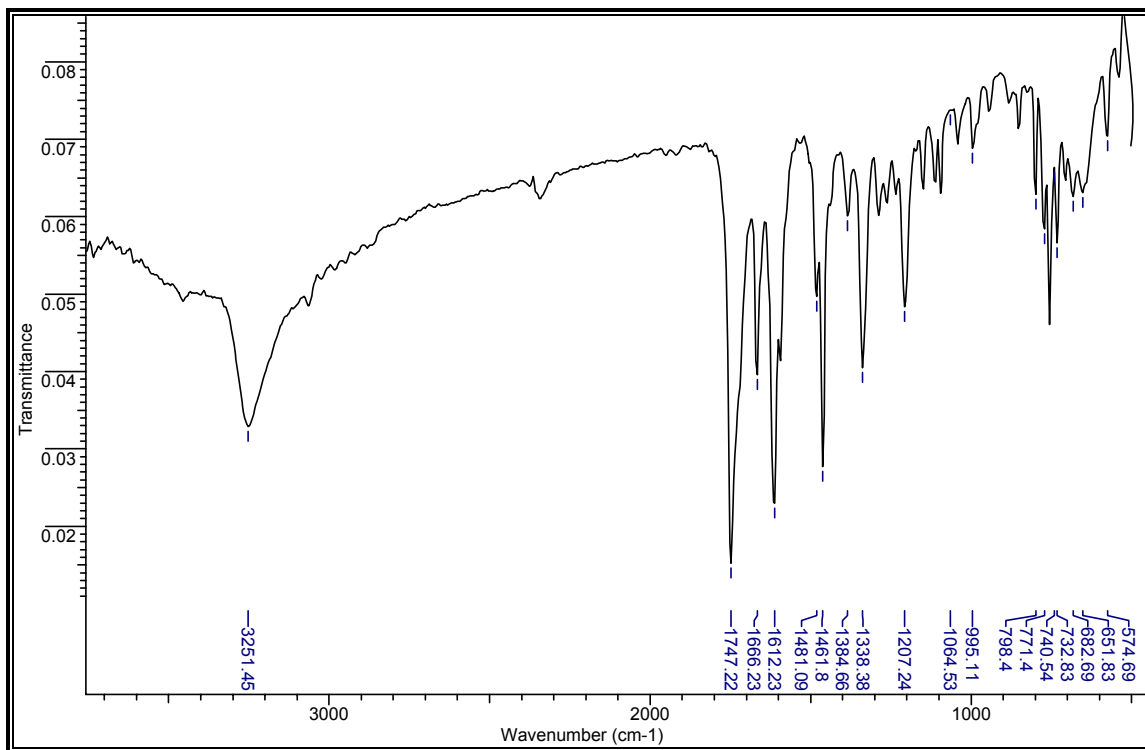
ANEXO I-1A. Espectro de infrarrojo de la cetimina 1a



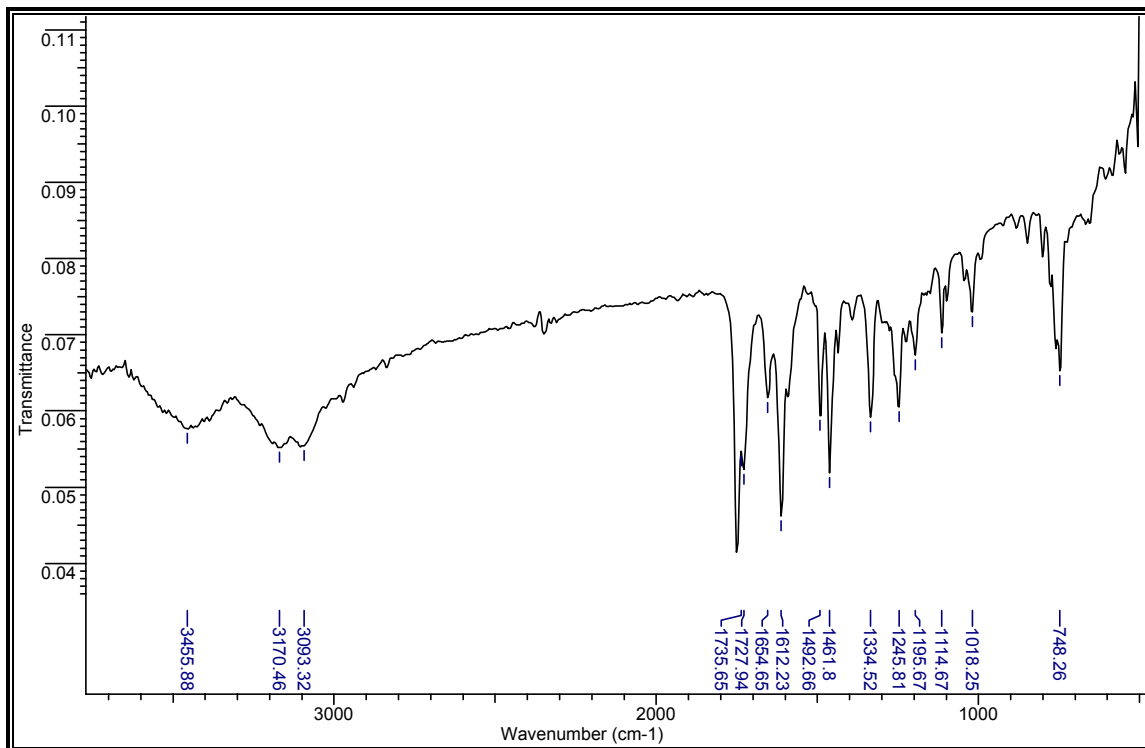
ANEXO I-1B. Espectro de infrarrojo de la cetimina 1b



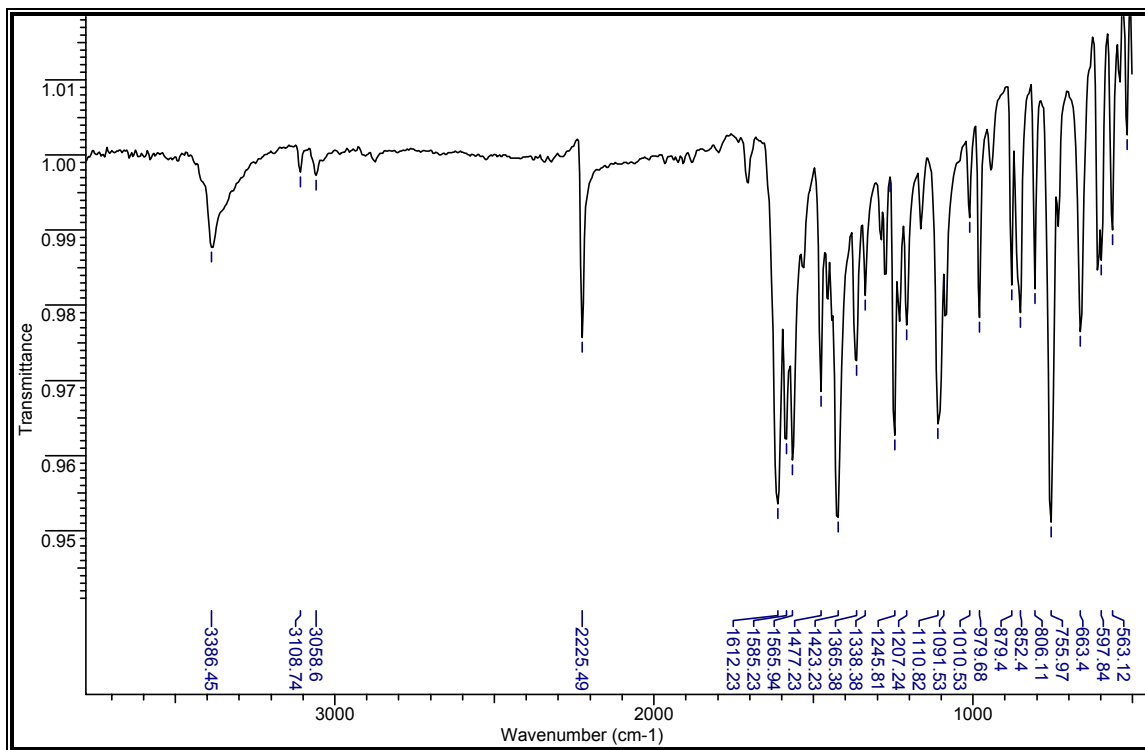
ANEXO I-1C. Espectro de infrarrojo de la cetimina 1c



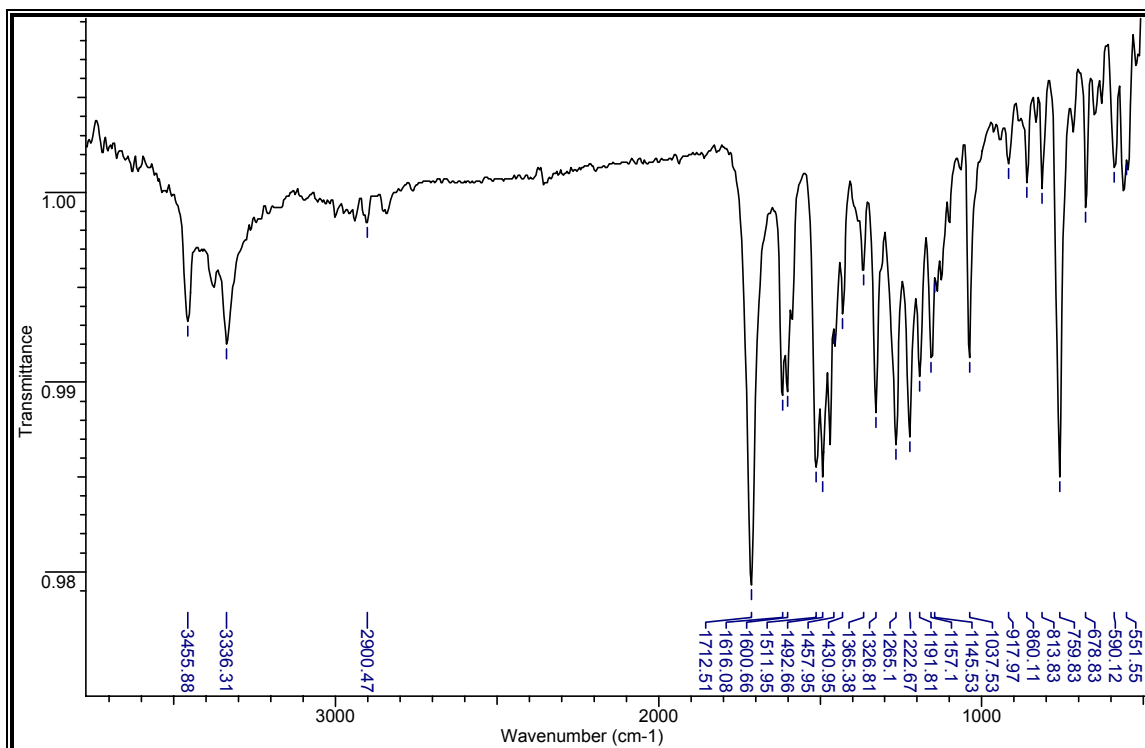
ANEXO I-1D. Espectro de infrarrojo de la cetimina 1d



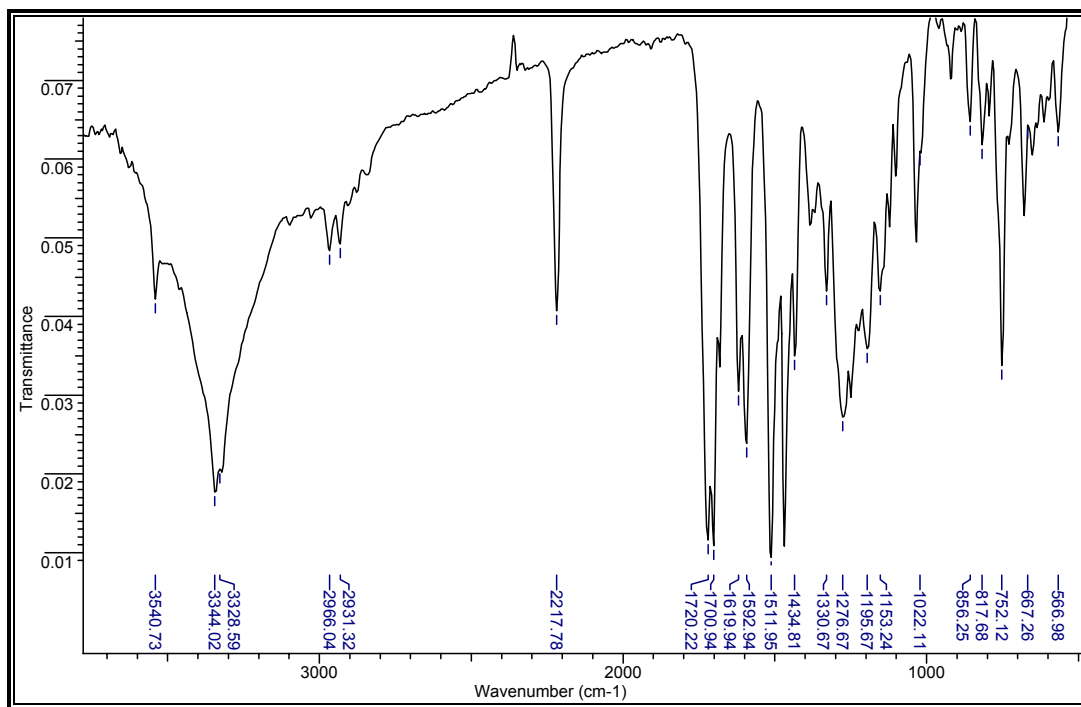
ANEXO I-2. Espectro de infrarrojo de la aldimina 2



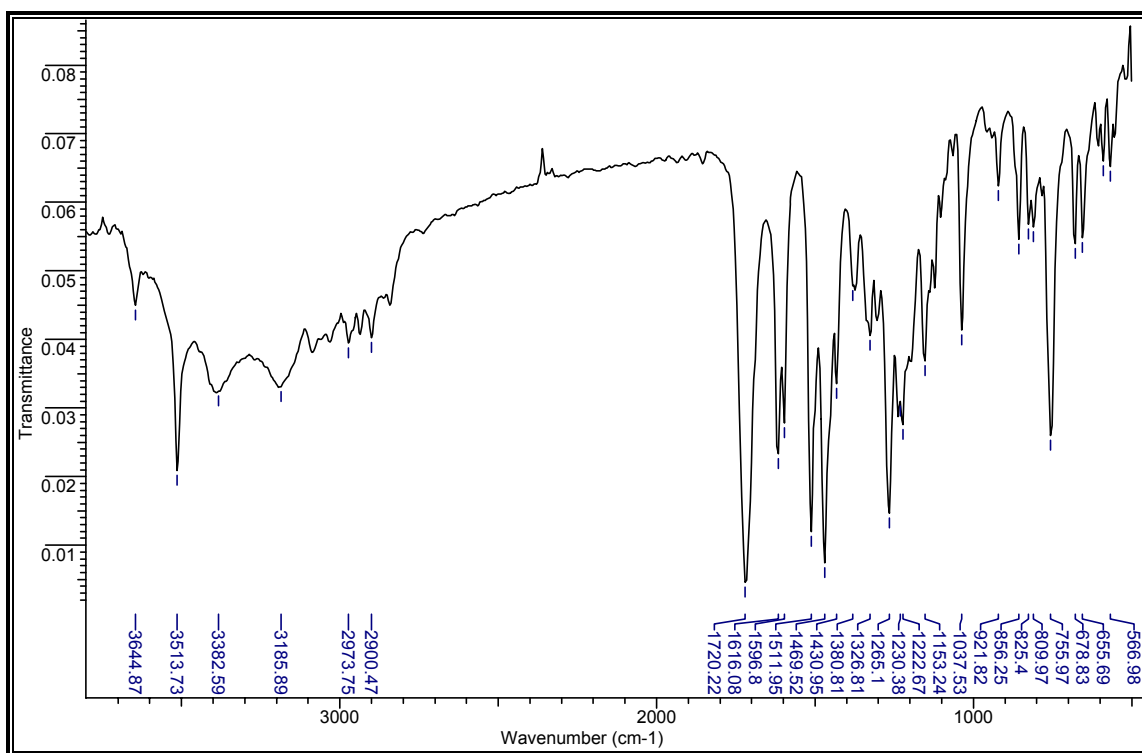
ANEXO I-3A. Espectro de infrarrojo de la espirotetrahydroquinolina 3a



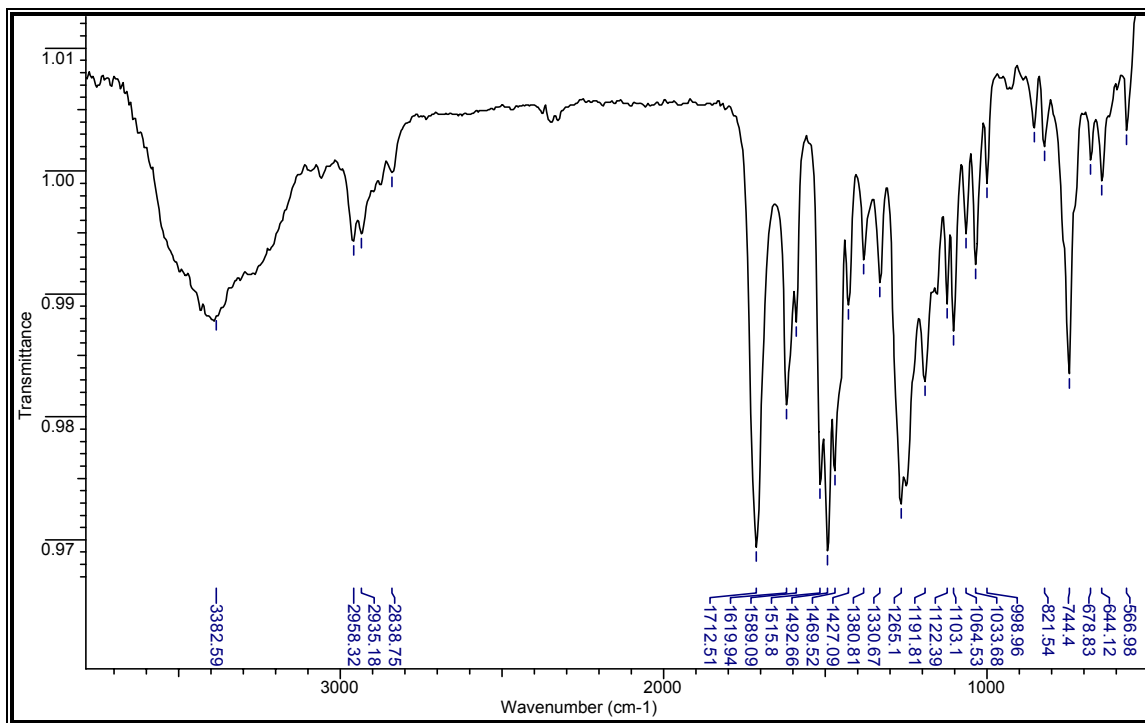
ANEXO I-3B. Espectro de infrarrojo de la espirotetrahydroquinolina **3b**



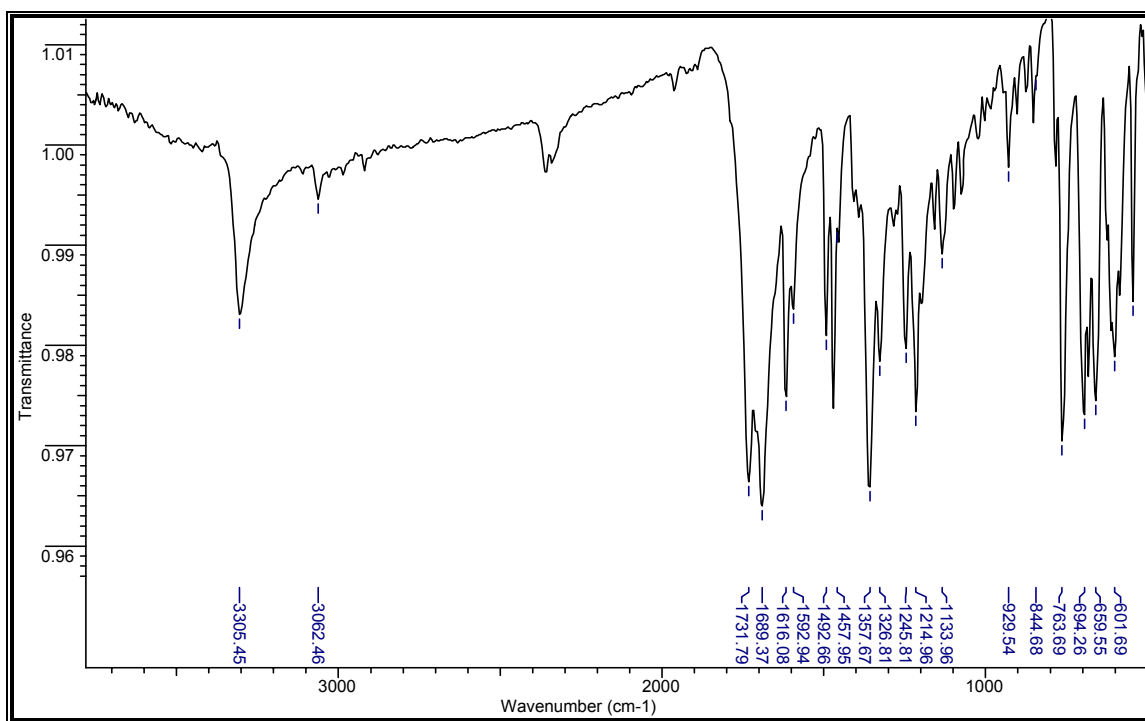
ANEXO I-3C. Espectro de infrarrojo de la espirotetrahydroquinolina **3c**



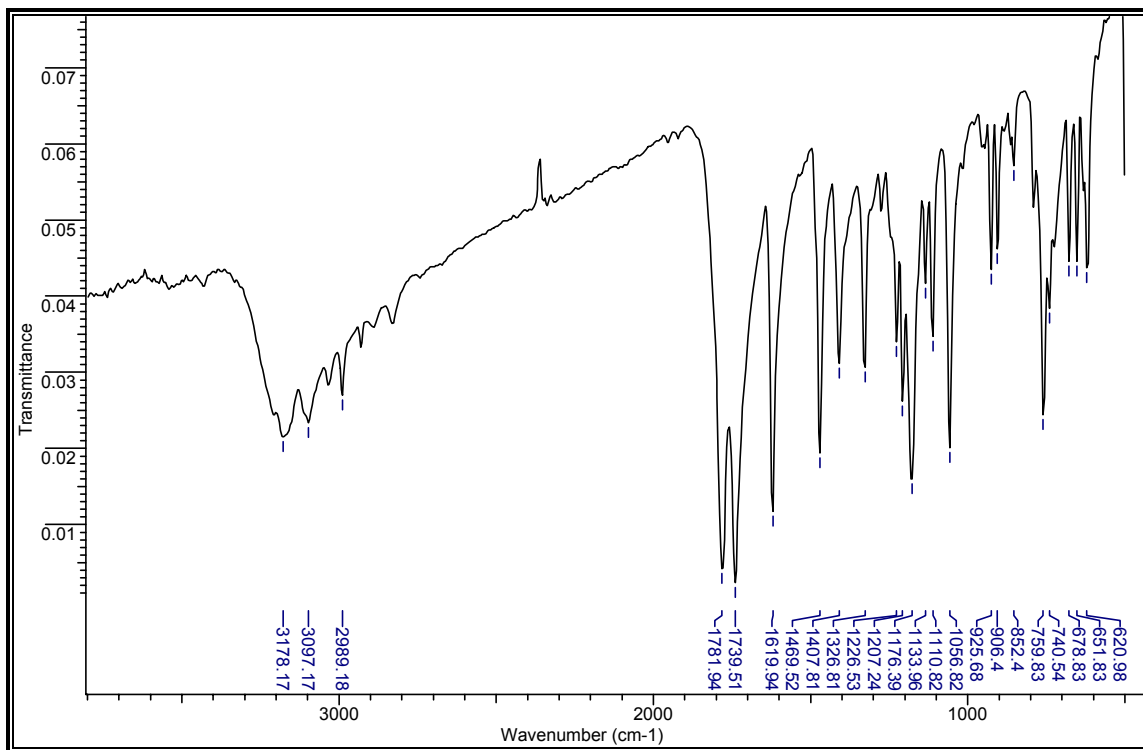
ANEXO I-3D. Espectro de infrarrojo de la espirotetrahydroquinolina **3d**



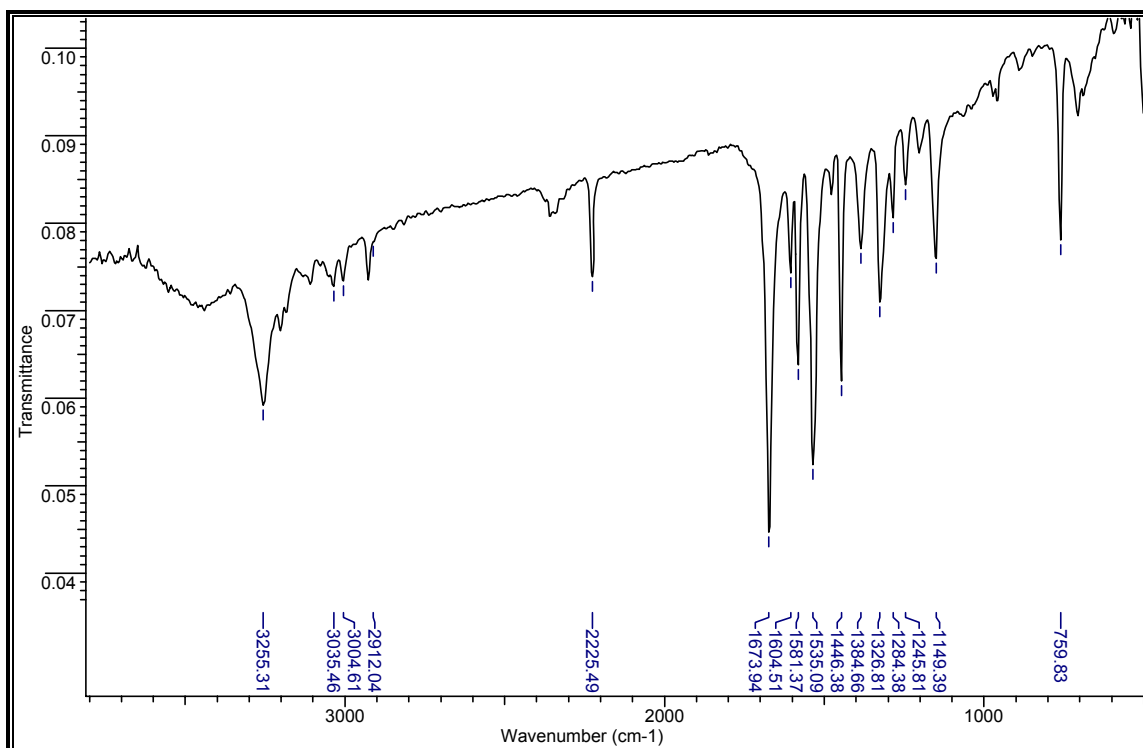
ANEXO I-4. Espectro de infrarrojo de la espirotiazolidinona **4**



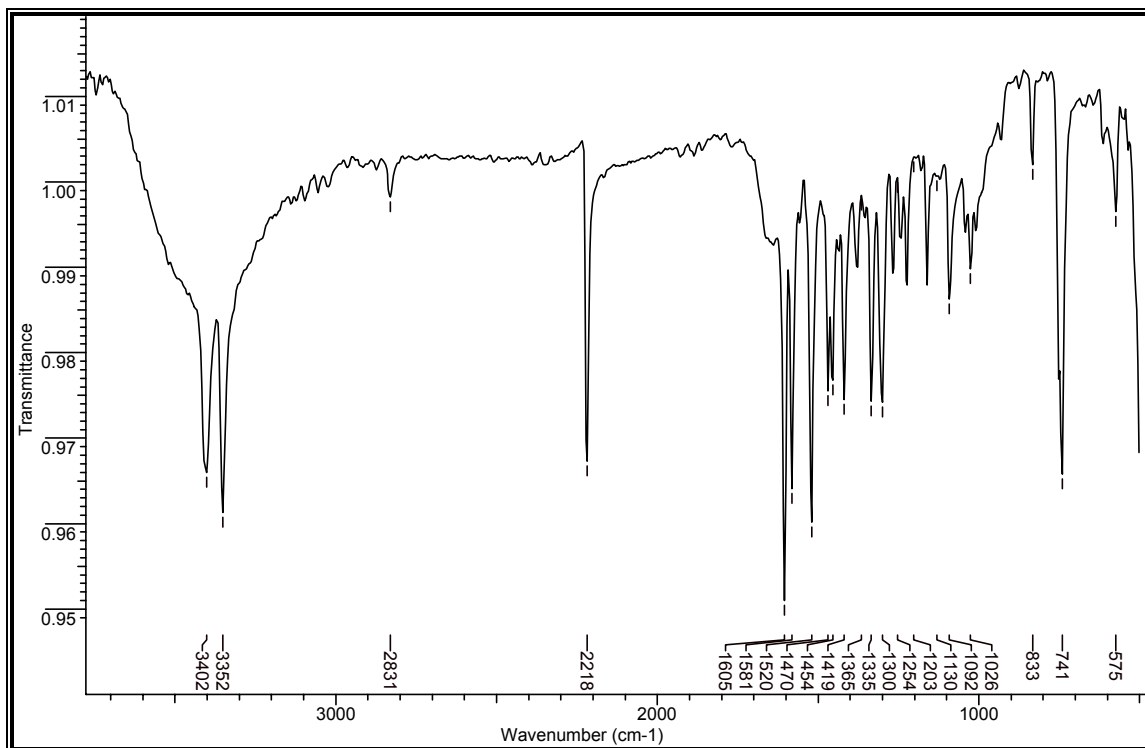
ANEXO I-5. Espectro de infrarrojo de la espirolactona 5



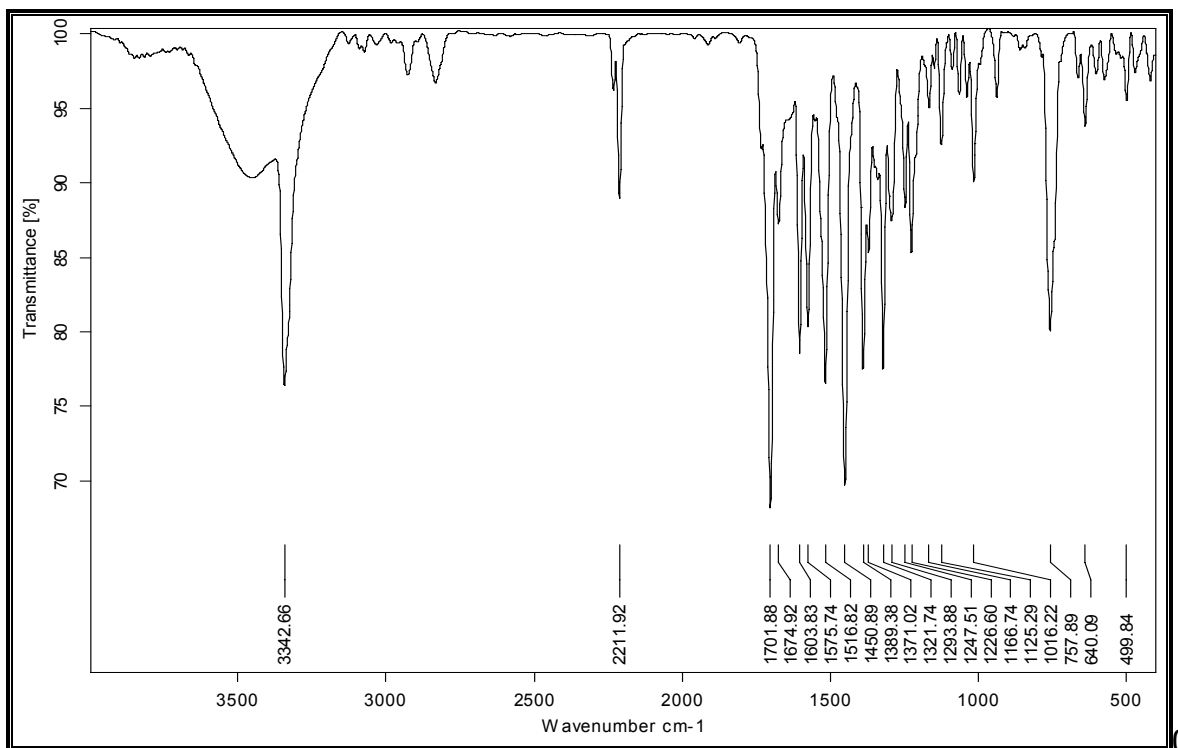
ANEXO I-6. Espectro de infrarrojo de la tioacetamida 6



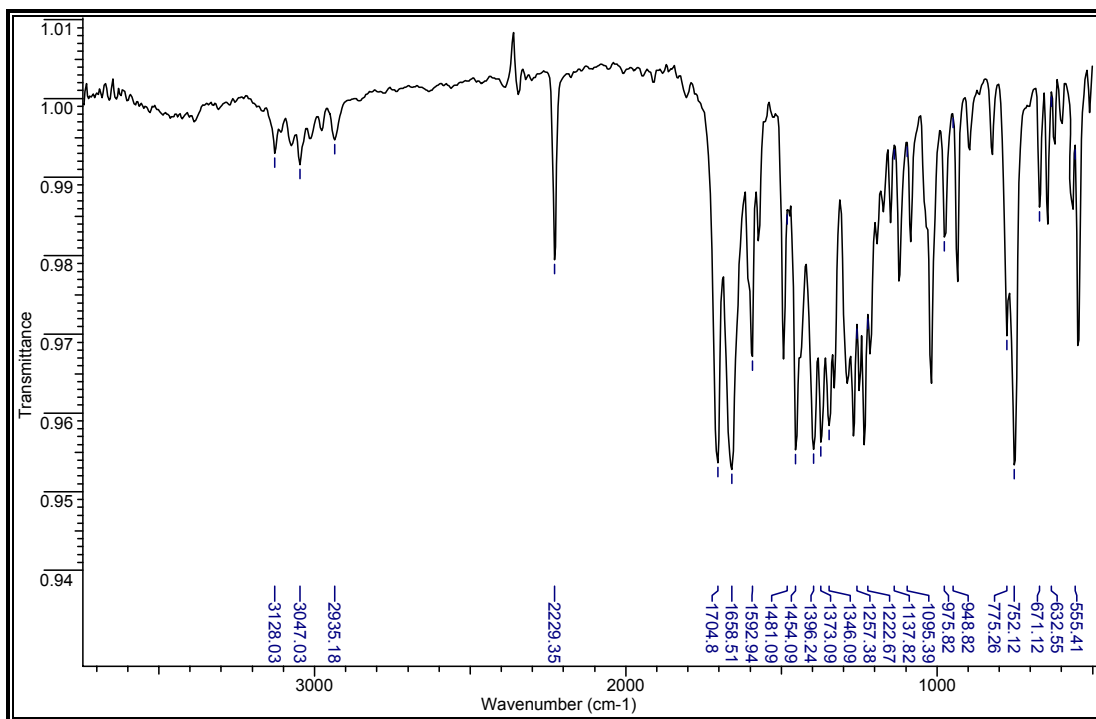
ANEXO I-7. Espectro de infrarrojo de la amina 7



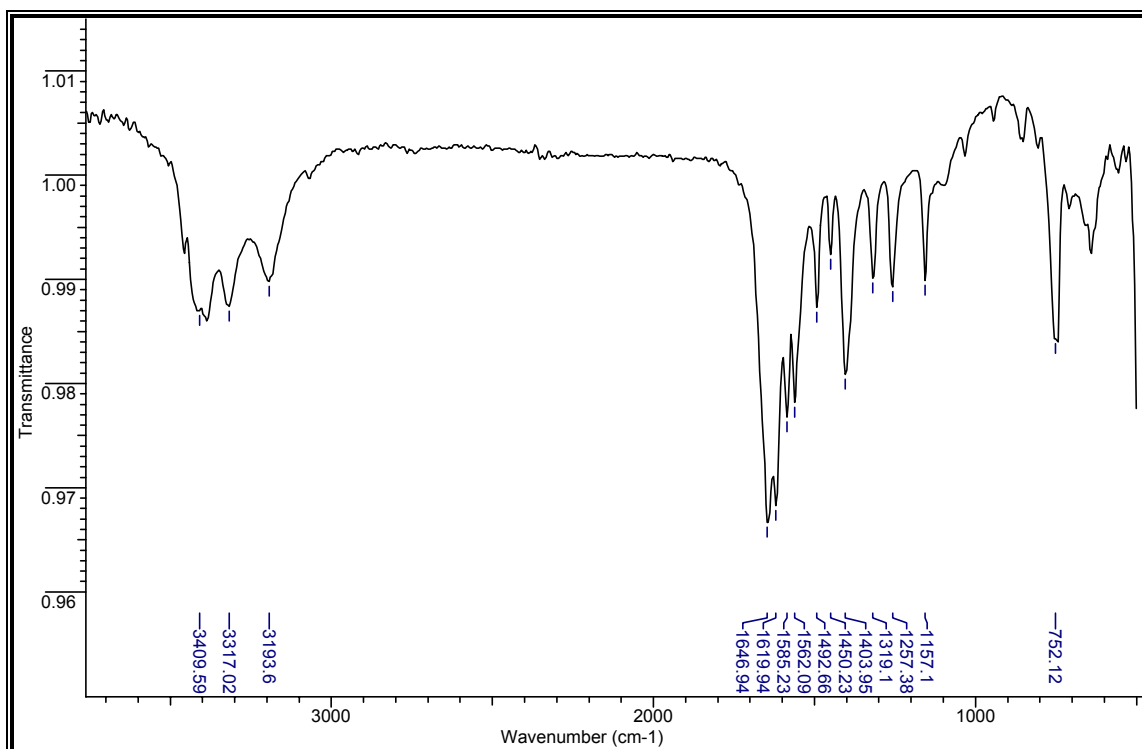
ANEXO I-8. Espectro de infrarrojo de la acetamida 8



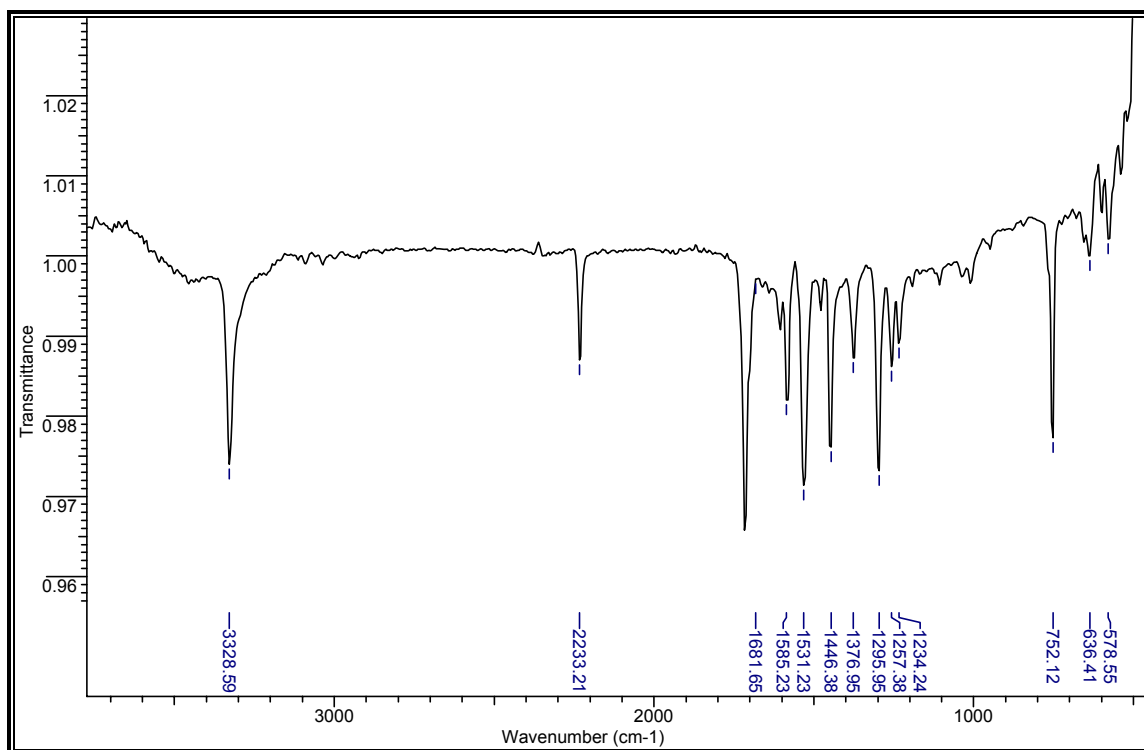
ANEXO I-9. Espectro de infrarrojo de la diacetamida 9



ANEXO I-10. Espectro de infrarrojo de la amida 10

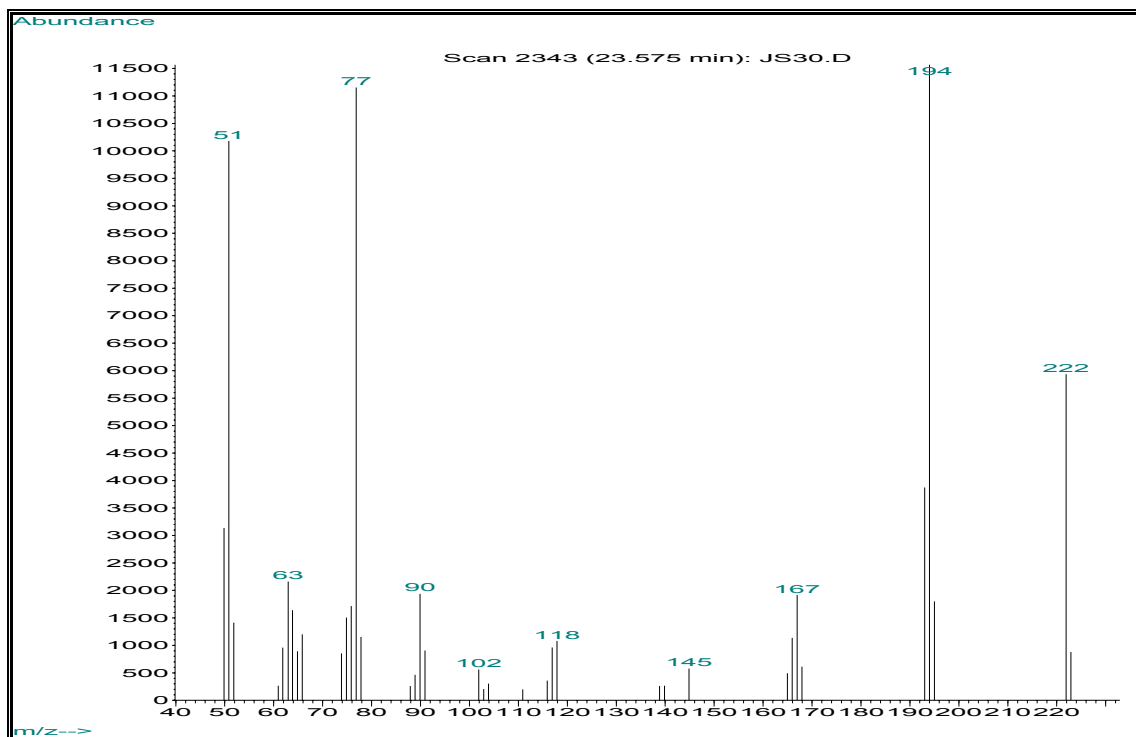


ANEXO I-11. Espectro de infrarrojo de la amida 11

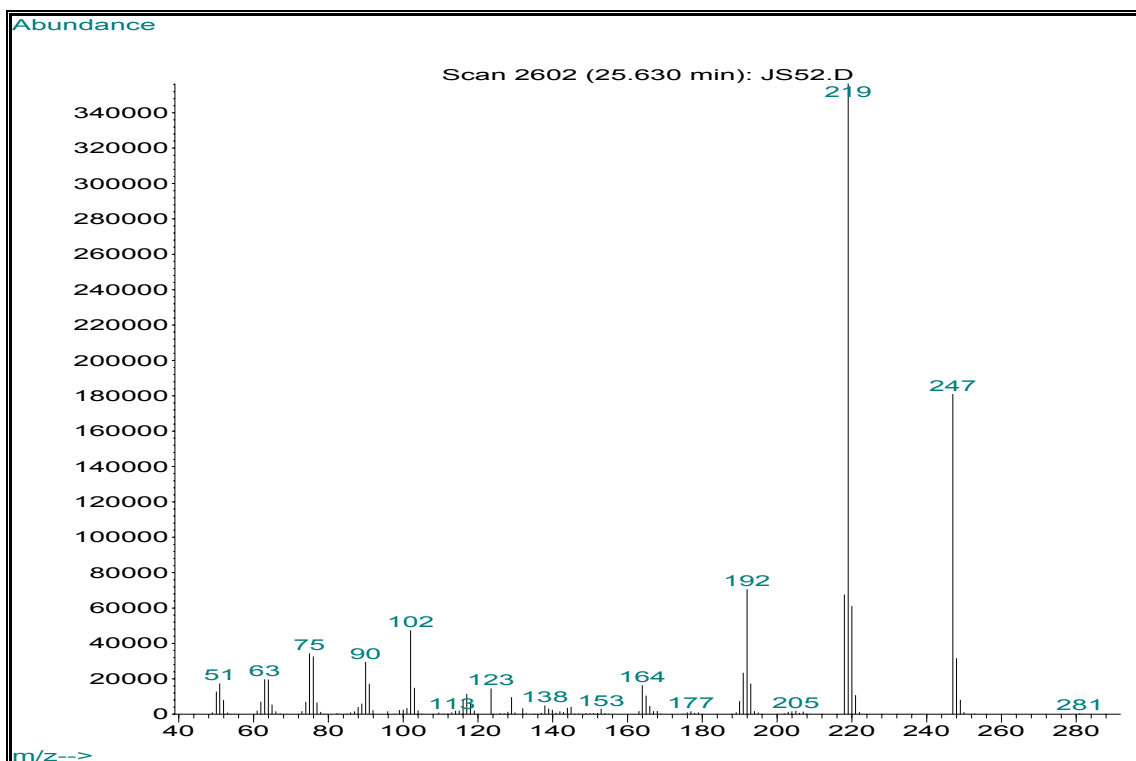


ANEXOS II
Fragmentogramas de los compuestos sintetizados

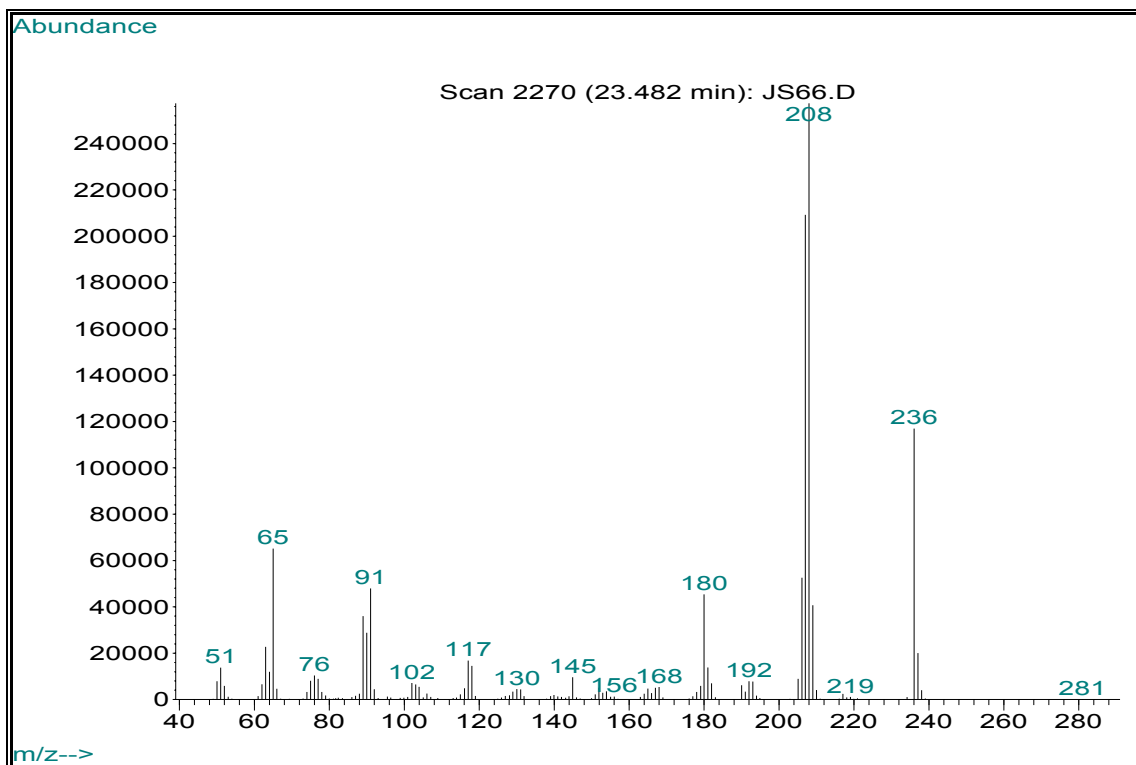
ANEXO II-1A. Fragmentograma de la cetimina 1a



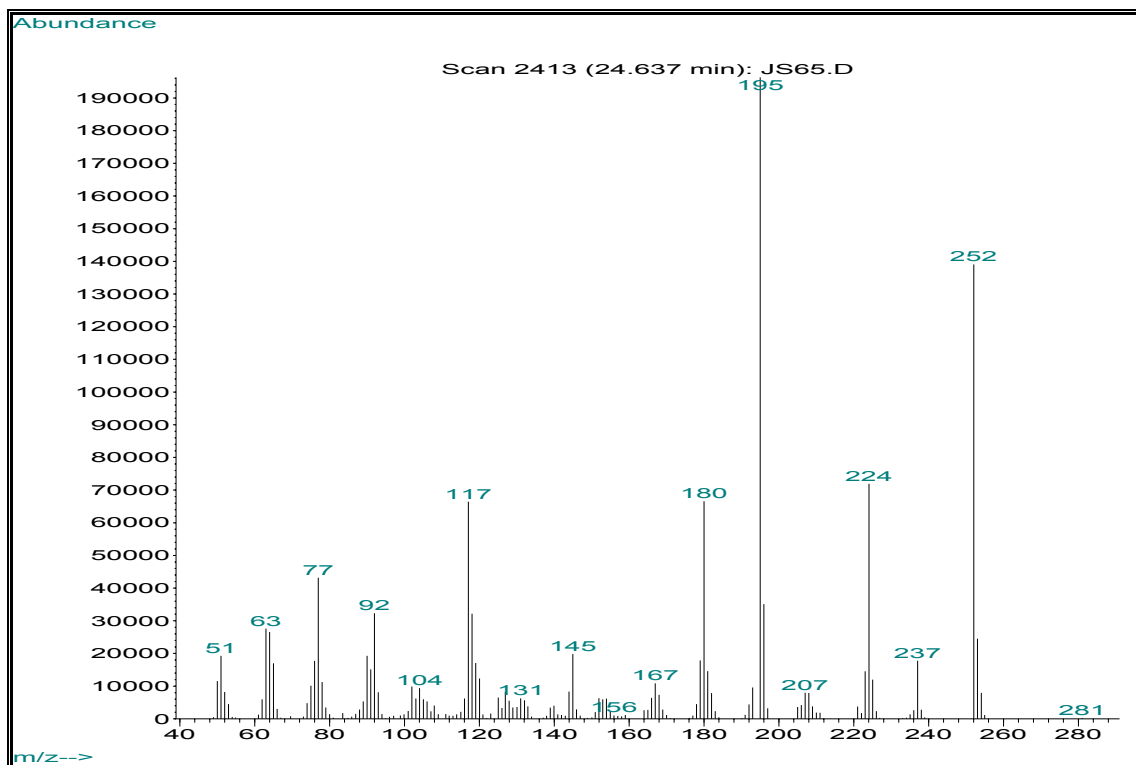
ANEXO II-1B. Fragmentograma de la cetimina 1b



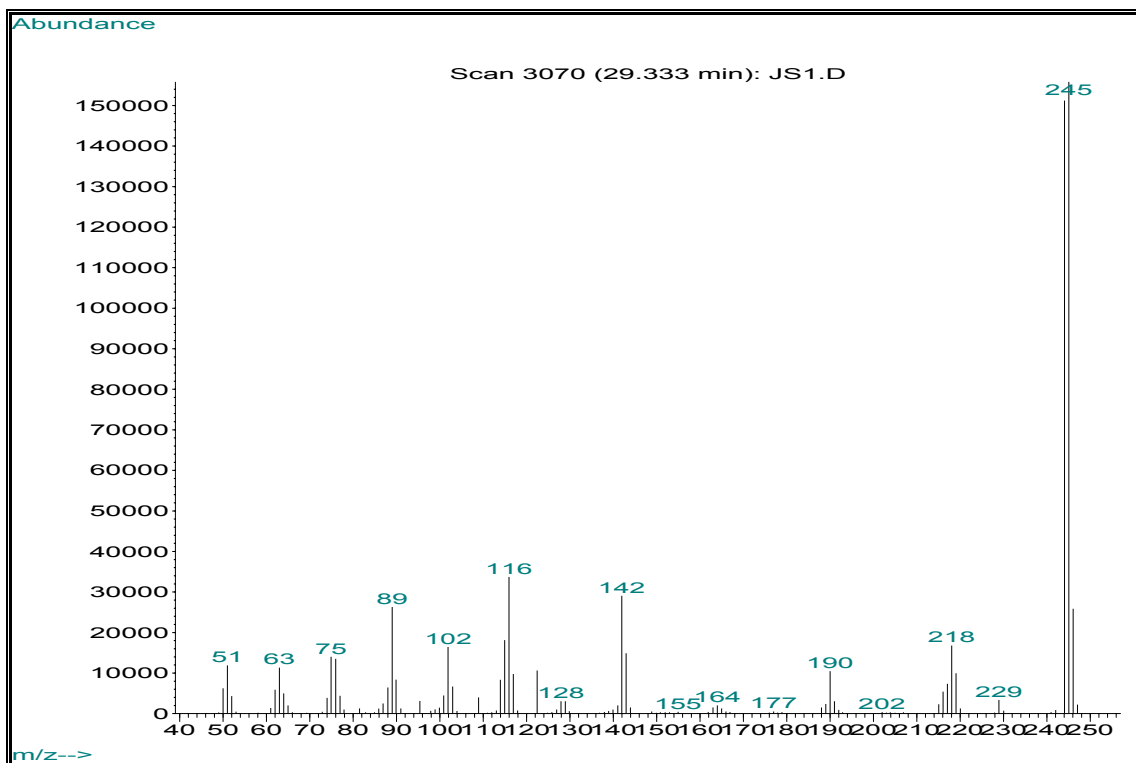
ANEXO II-1C. Fragmentograma de la cetimina 1c



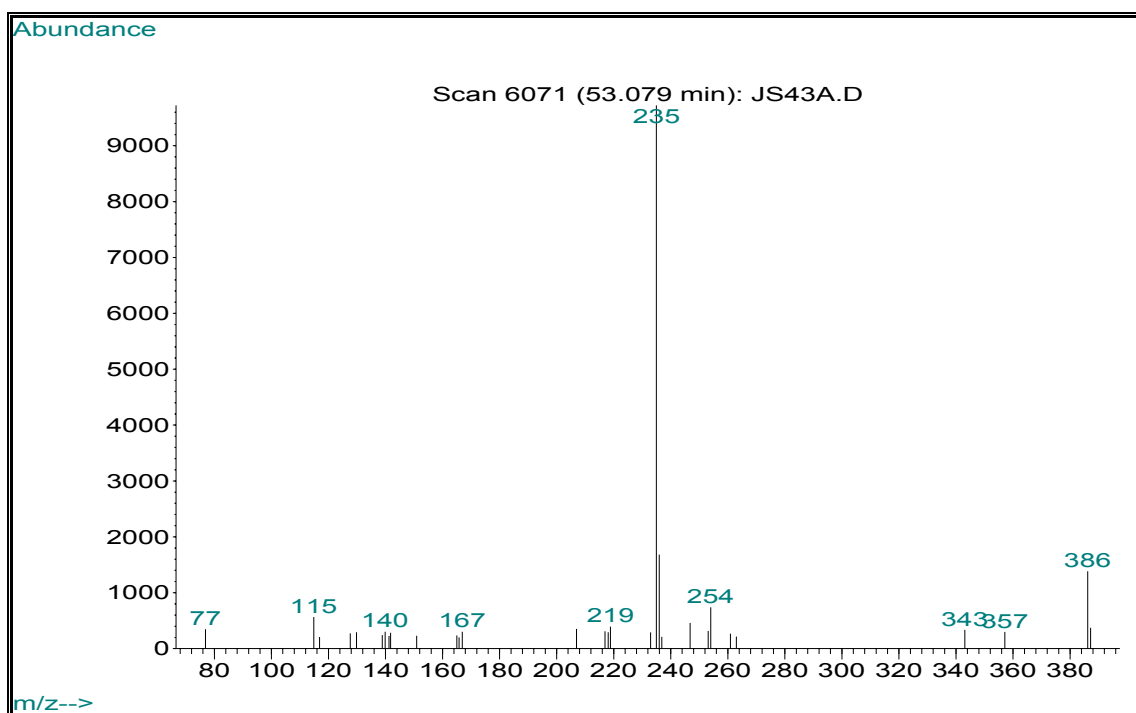
ANEXO II-1D. Fragmentograma de la cetimina 1d



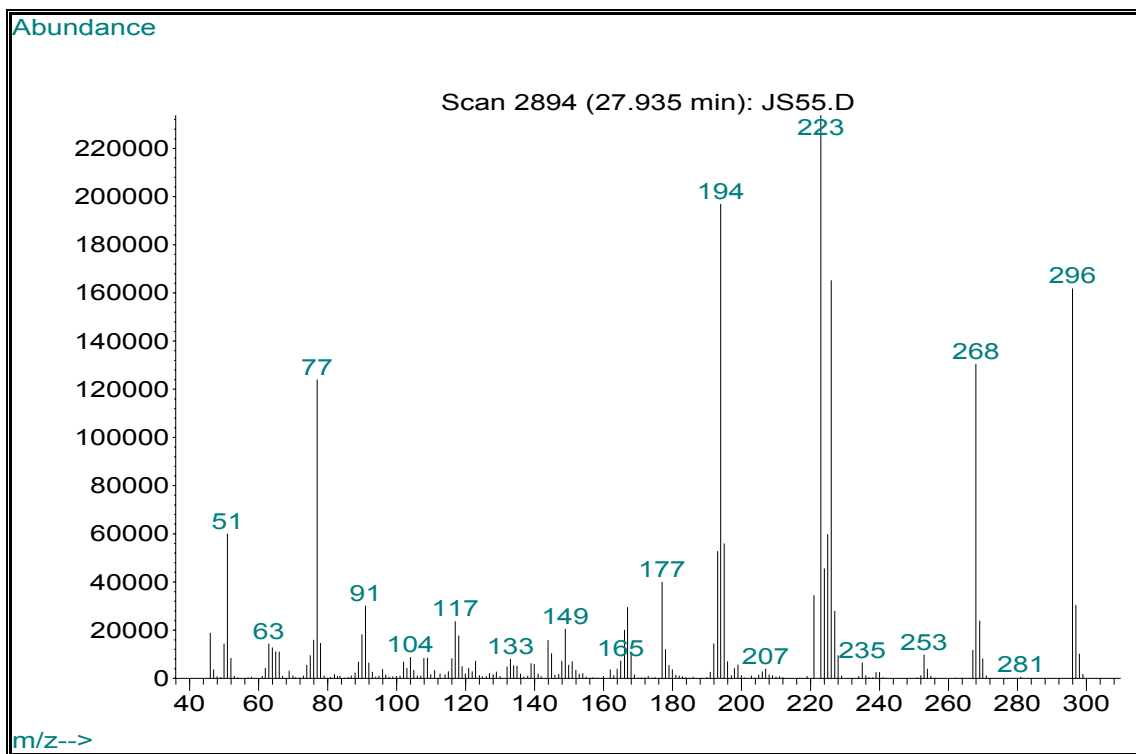
ANEXO II-2. Fragmentograma de la aldimina 2



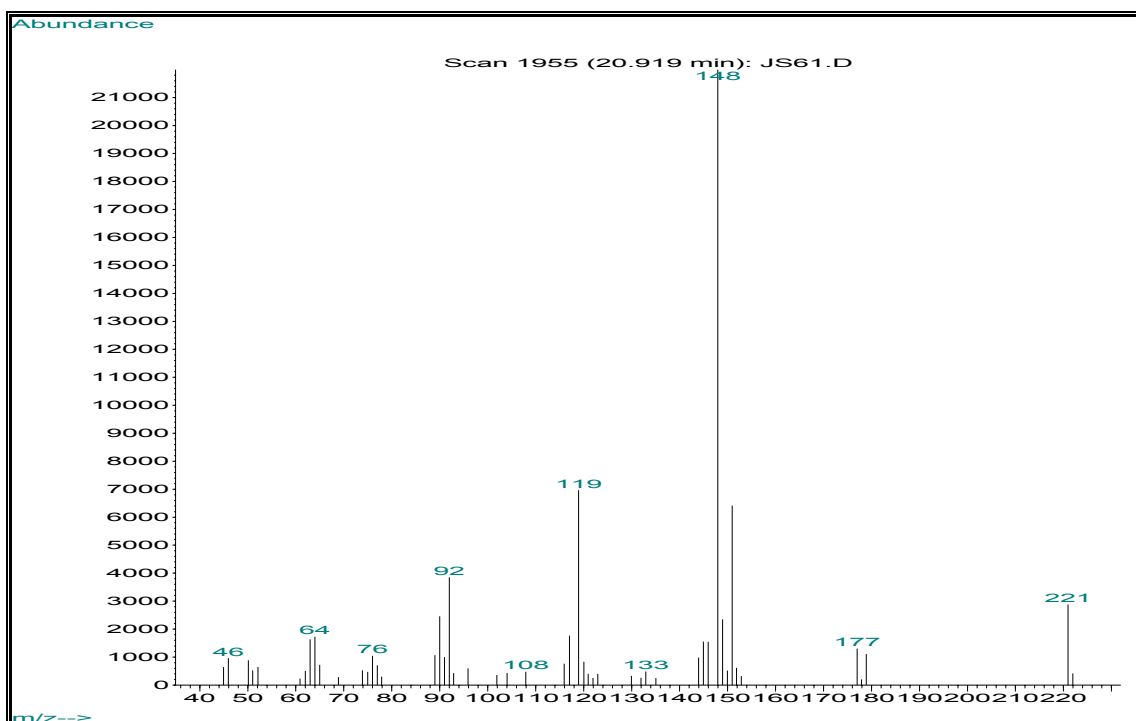
ANEXO II-3A. Fragmentograma de la espirotetrahydroquinolina 3a



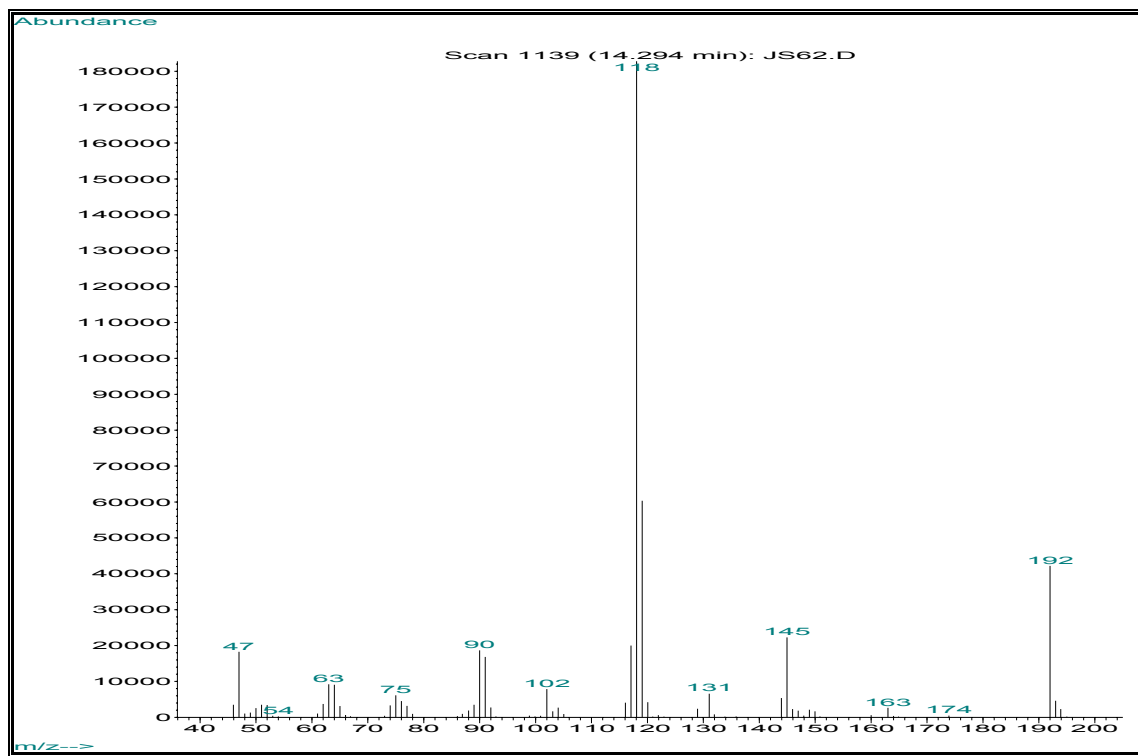
ANEXO II-4. Fragmentograma de la espirotiazolidinona 4



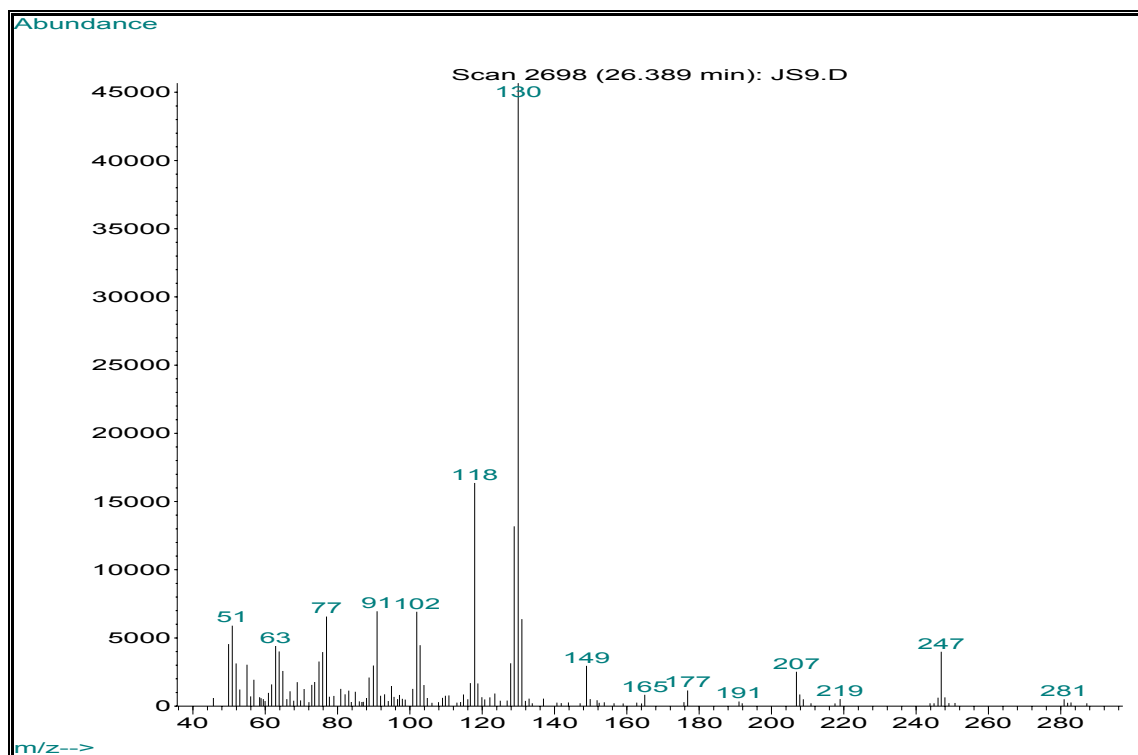
ANEXO II-5. Fragmentograma de la espirolactona 5



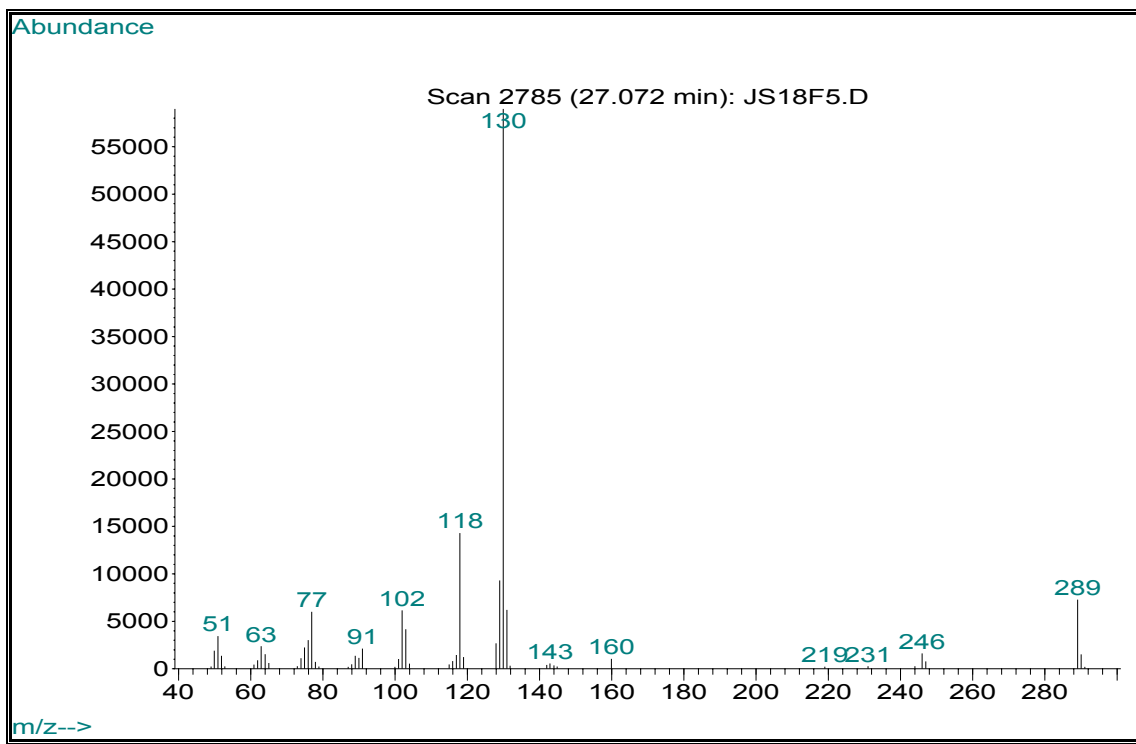
ANEXO II-6. Fragmentograma de la tioacetamida 6



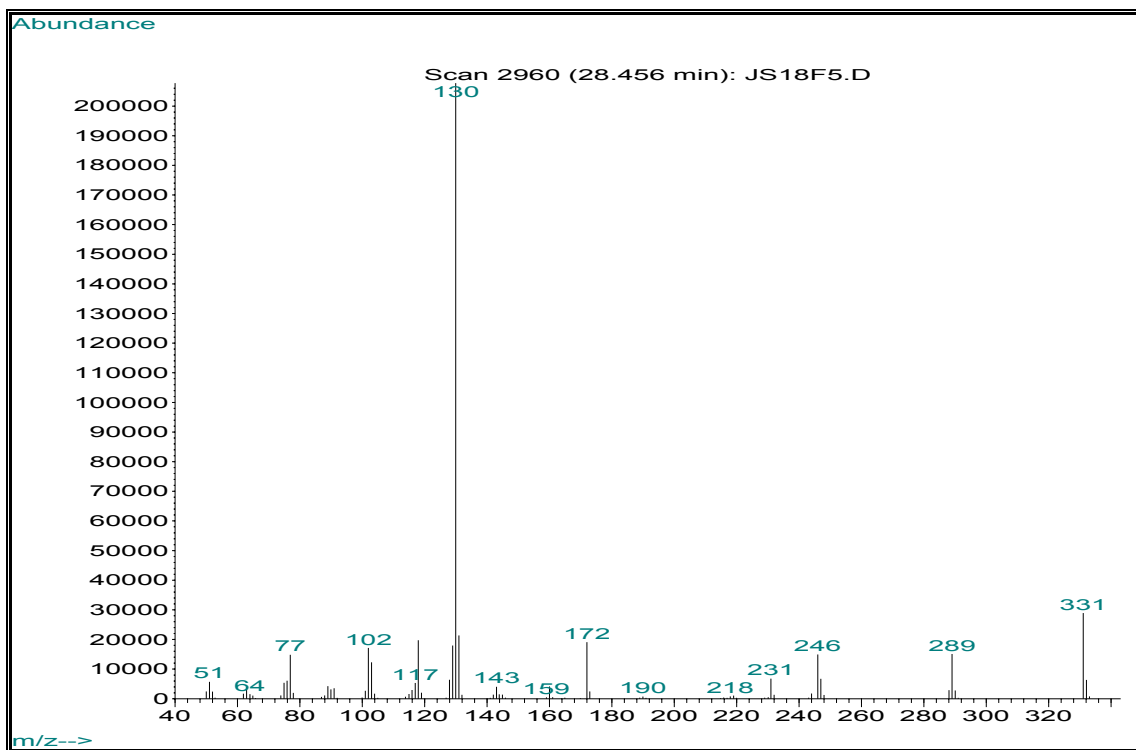
ANEXO II-7. Fragmentograma de la amina 7



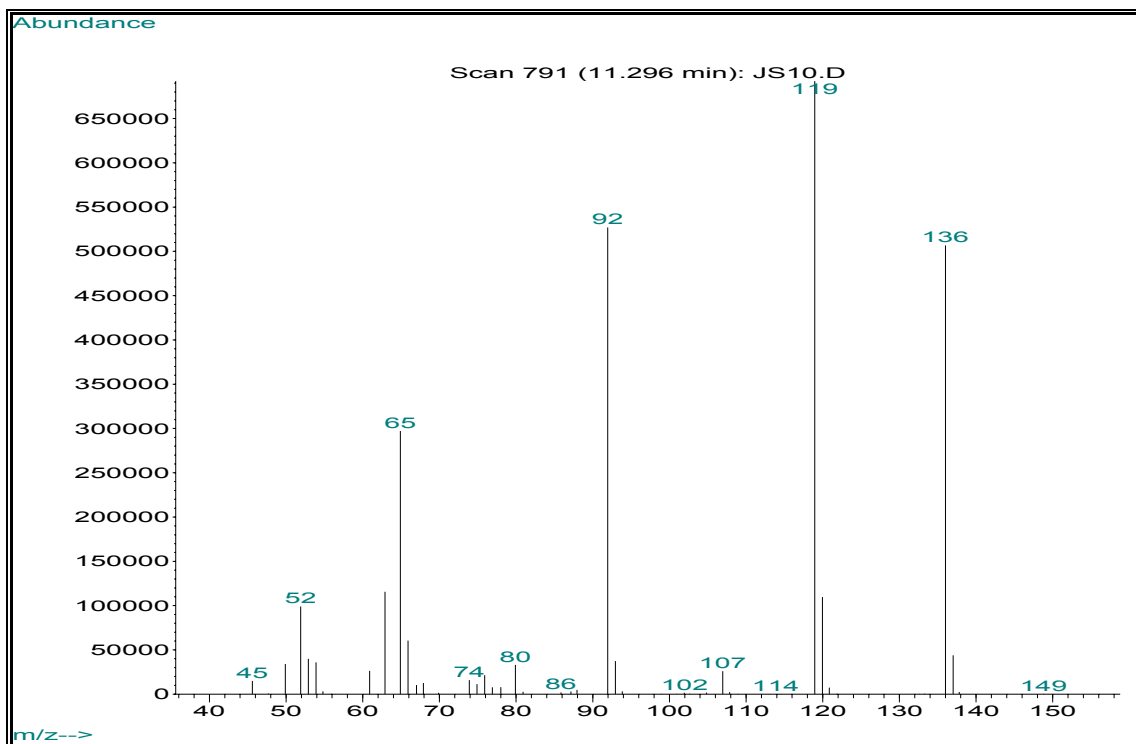
ANEXO II-8. Fragmentograma de la acetamida 8



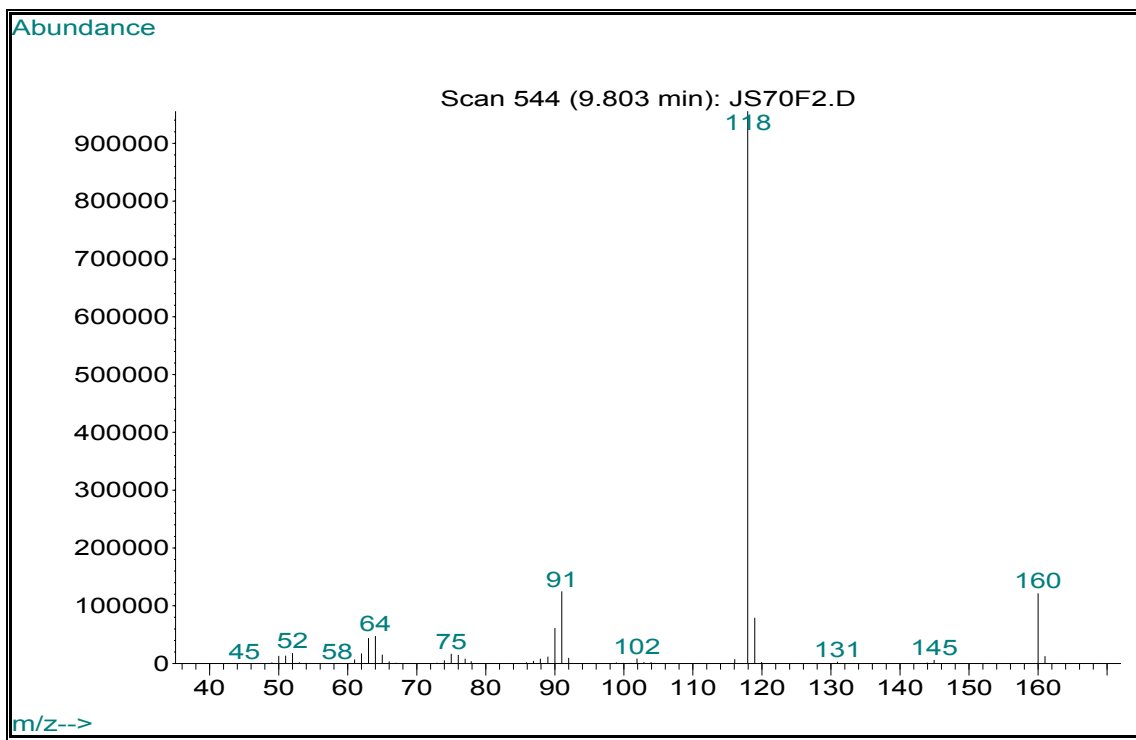
ANEXO II-9. Fragmentograma de la diacetamida 9



ANEXO II-10. Fragmentograma de la amida 10

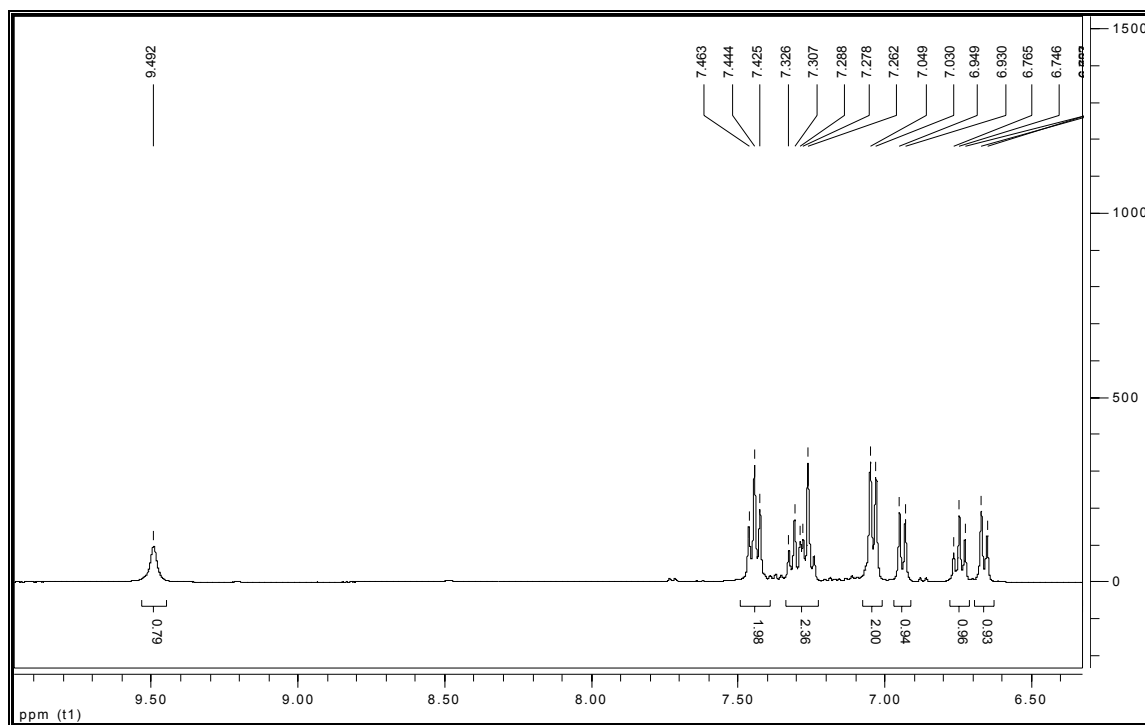


ANEXO II-11. Fragmentograma de la amida 11

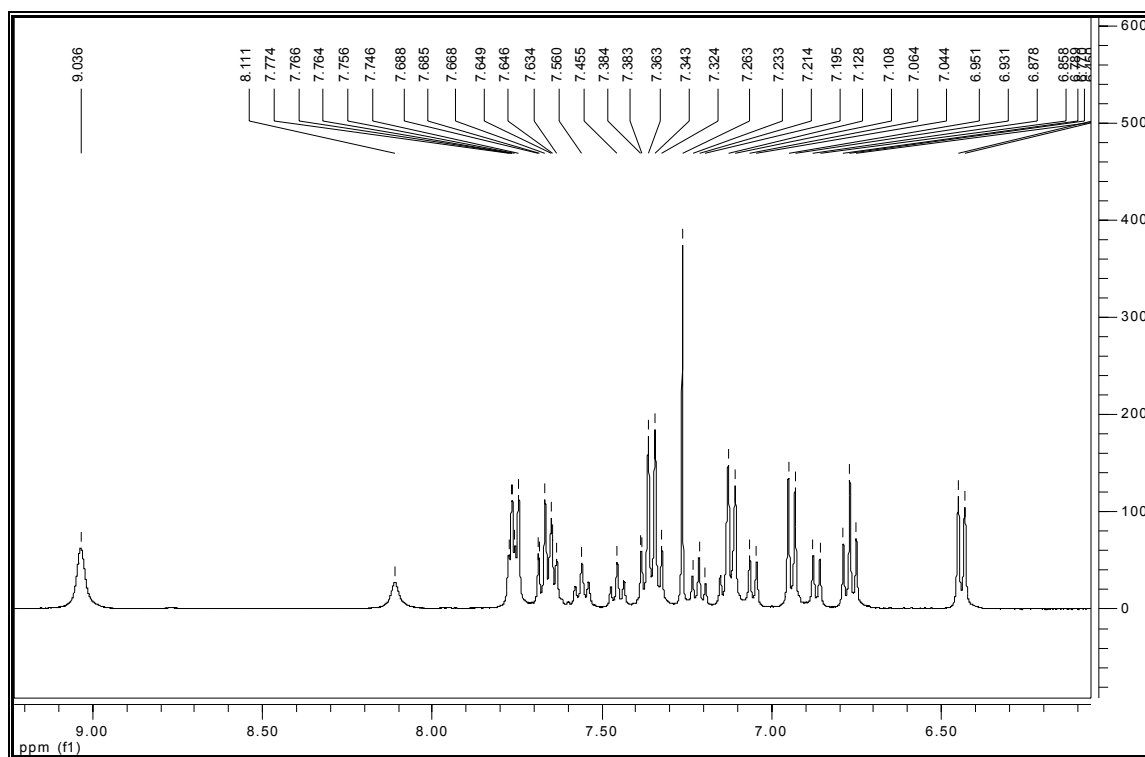


ANEXOS III
Espectros de RMN de los compuestos sintetizados

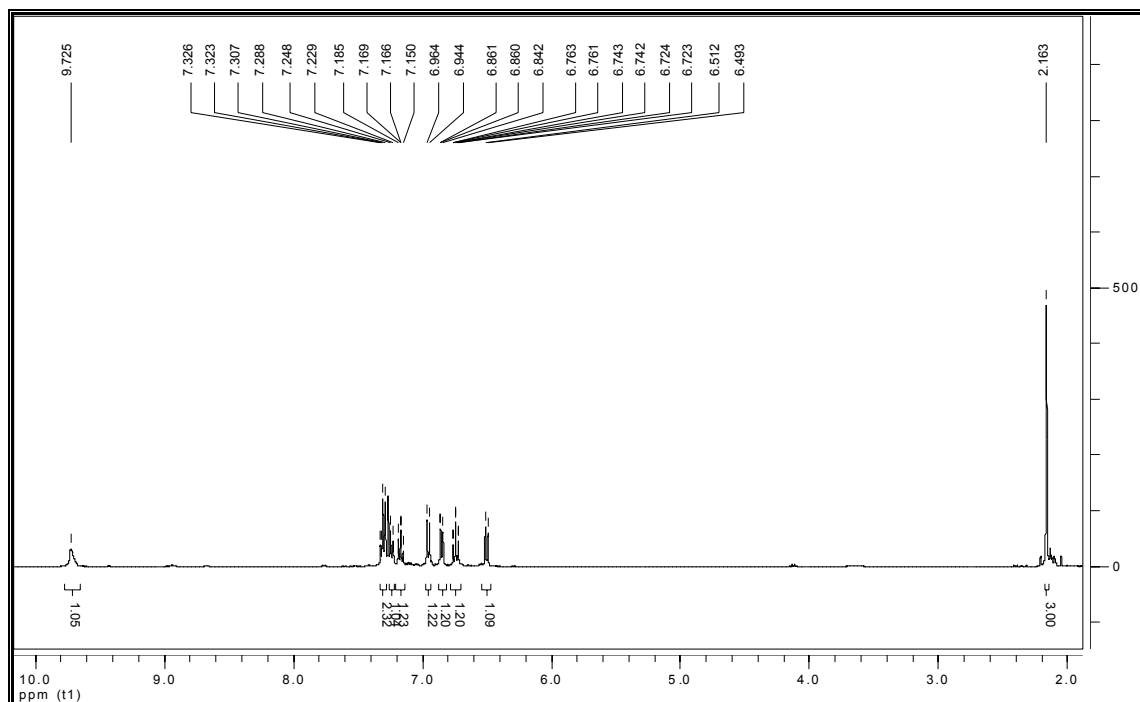
ANEXO III-1A-1. Espectro de ^1H -RMN de la cetimina 1a



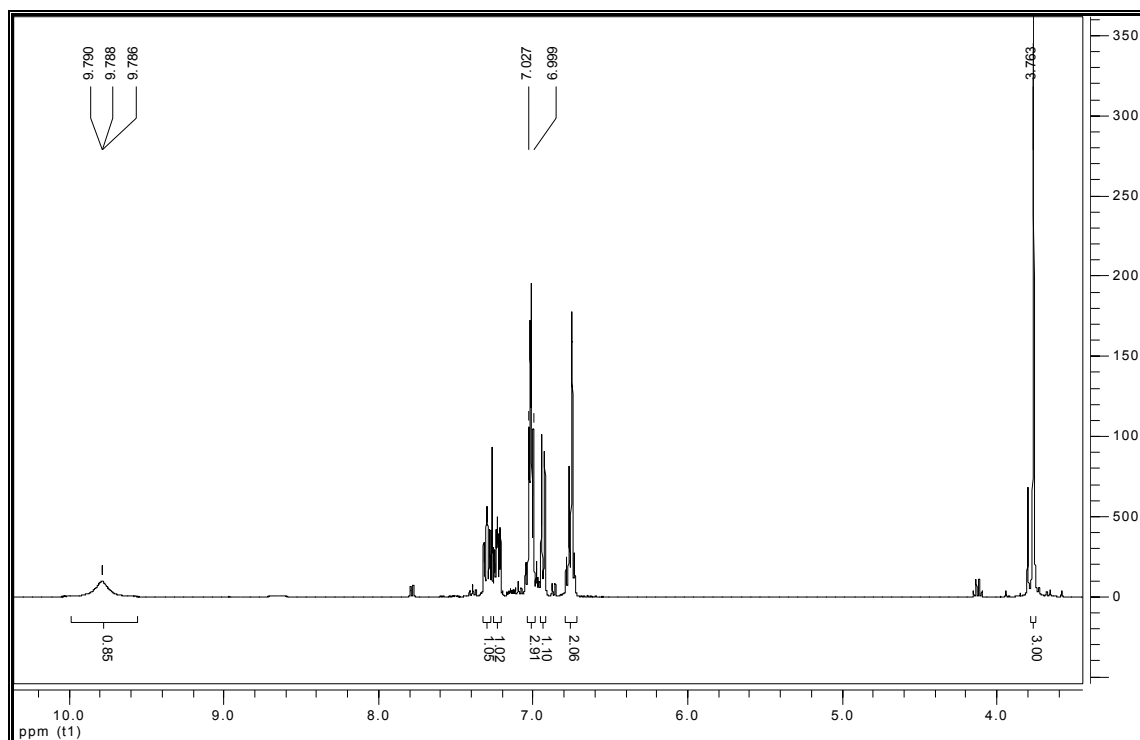
ANEXO III-1B-1. Espectro de ^1H -RMN de la cetimina 1b



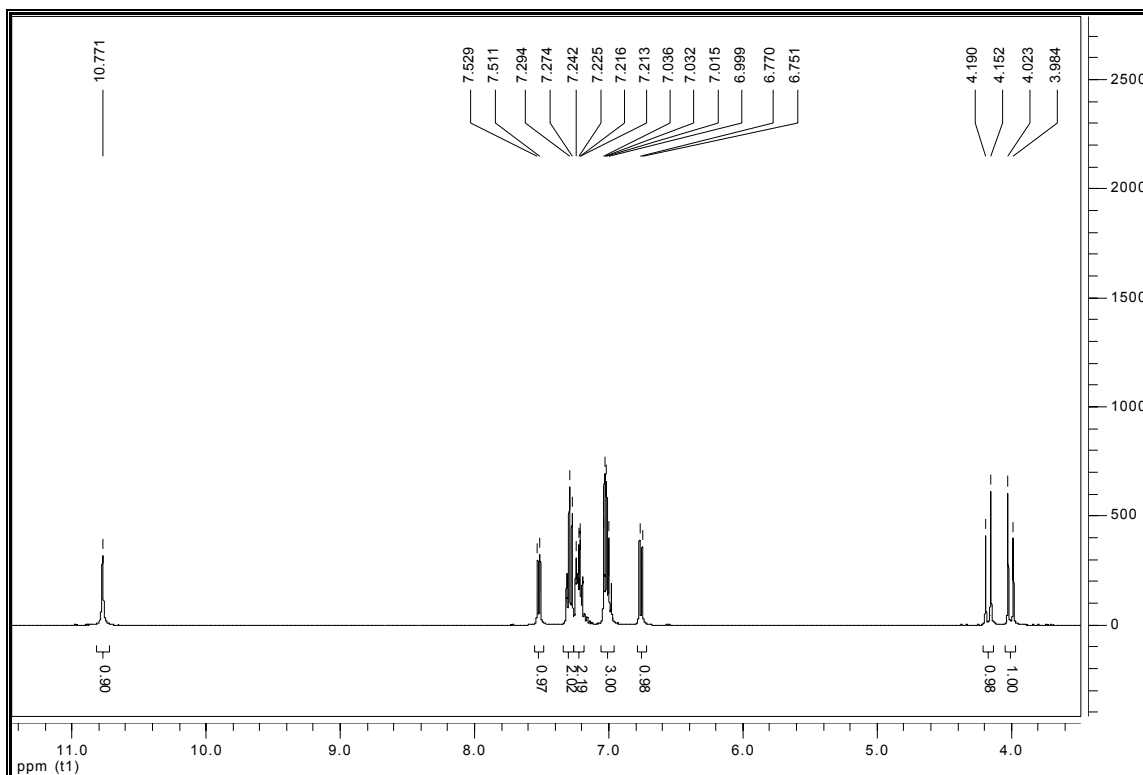
ANEXO III-1C-1. Espectro de ^1H -RMN de la cetimina 1c



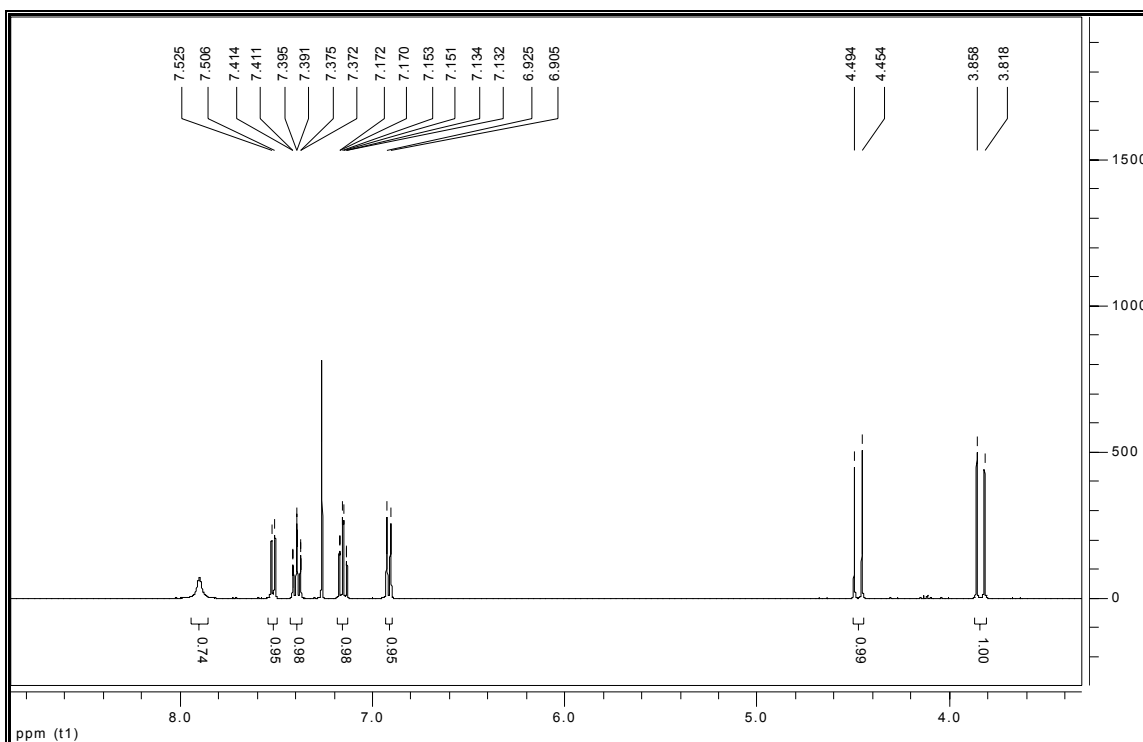
ANEXO III-1D-1. Espectro de ^1H -RMN de la cetimina 1d



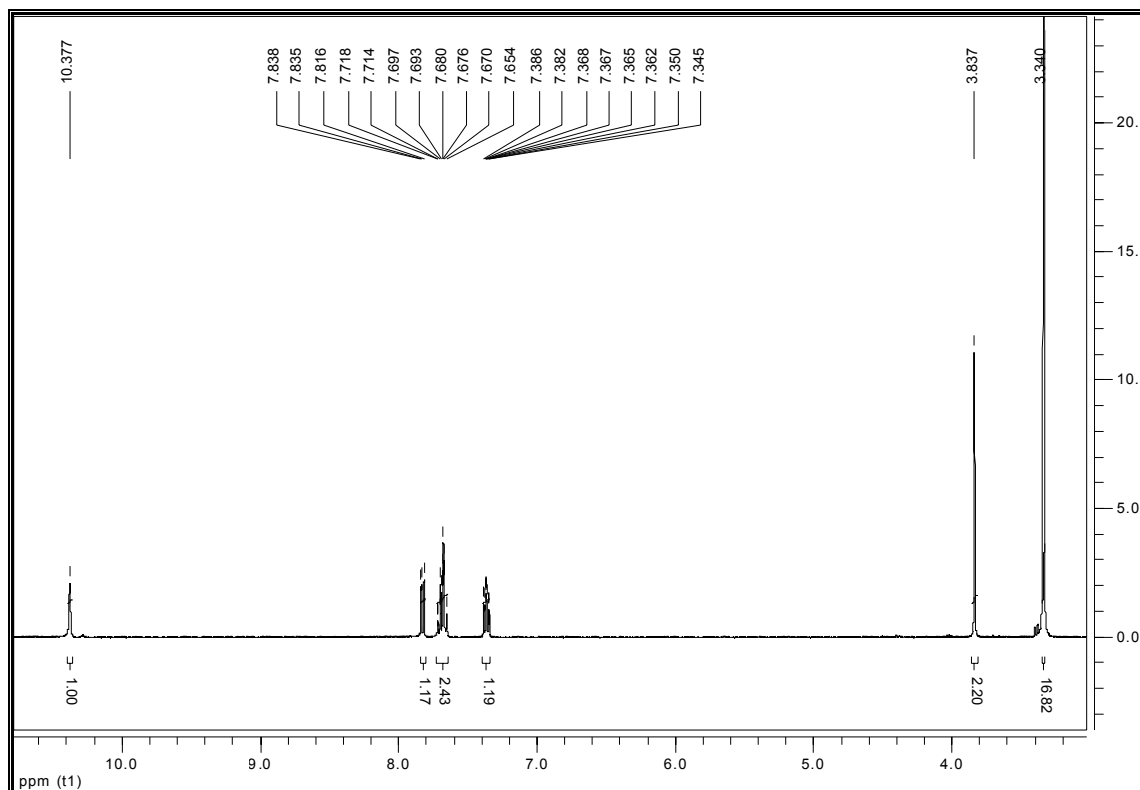
ANEXO III-4-1. Espectro de ^1H -RMN de la espirotiazolidinona 4



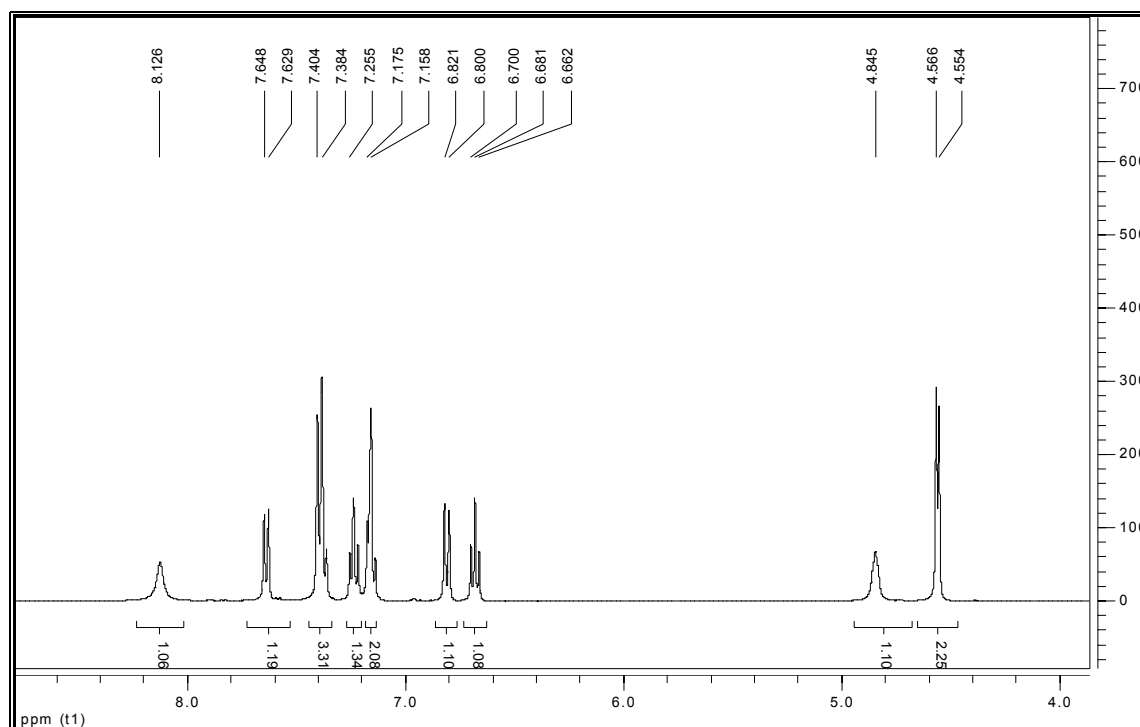
ANEXO III-4-1. Espectro de ^1H -RMN de la espirolactona 5



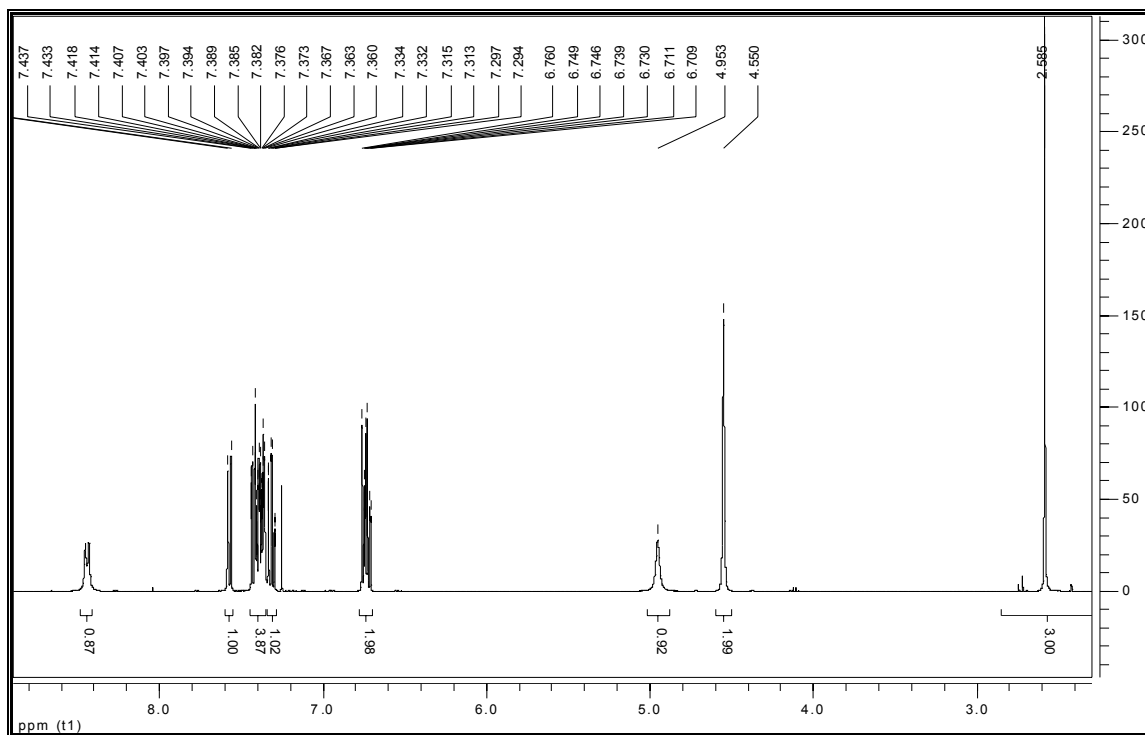
ANEXO III-6-1. Espectro de ^1H -RMN de la tioacetamida 6



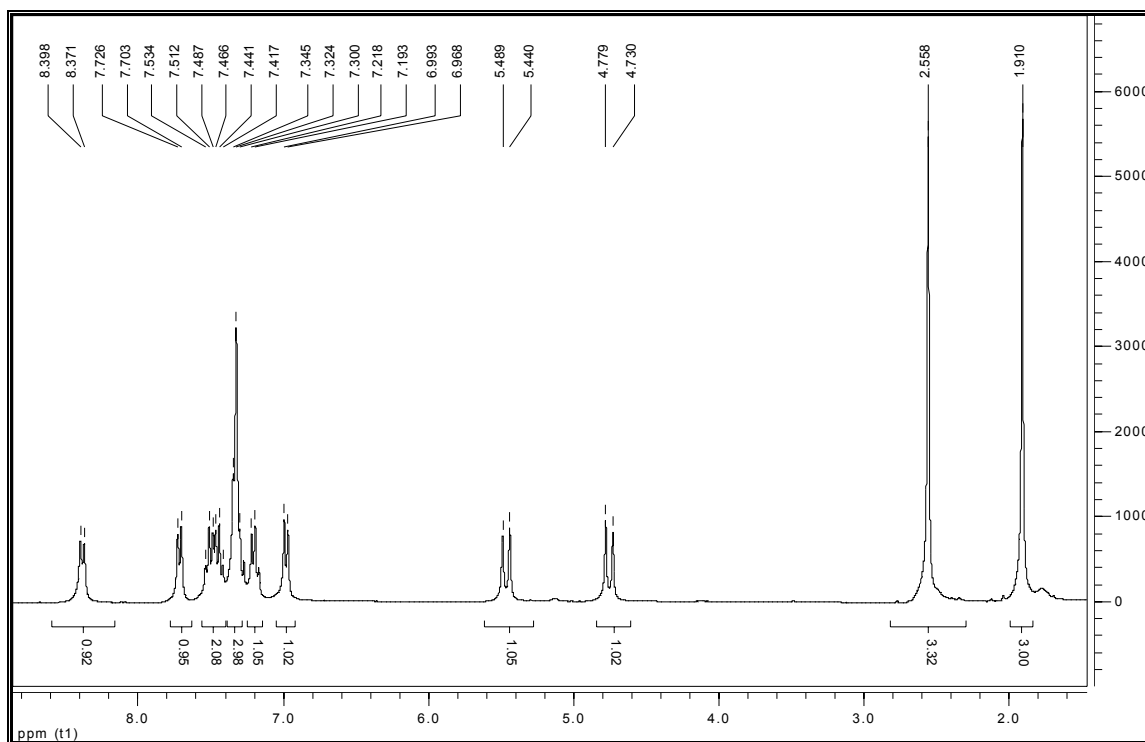
ANEXO III-7-1. Espectro de ^1H -RMN de la amina 7



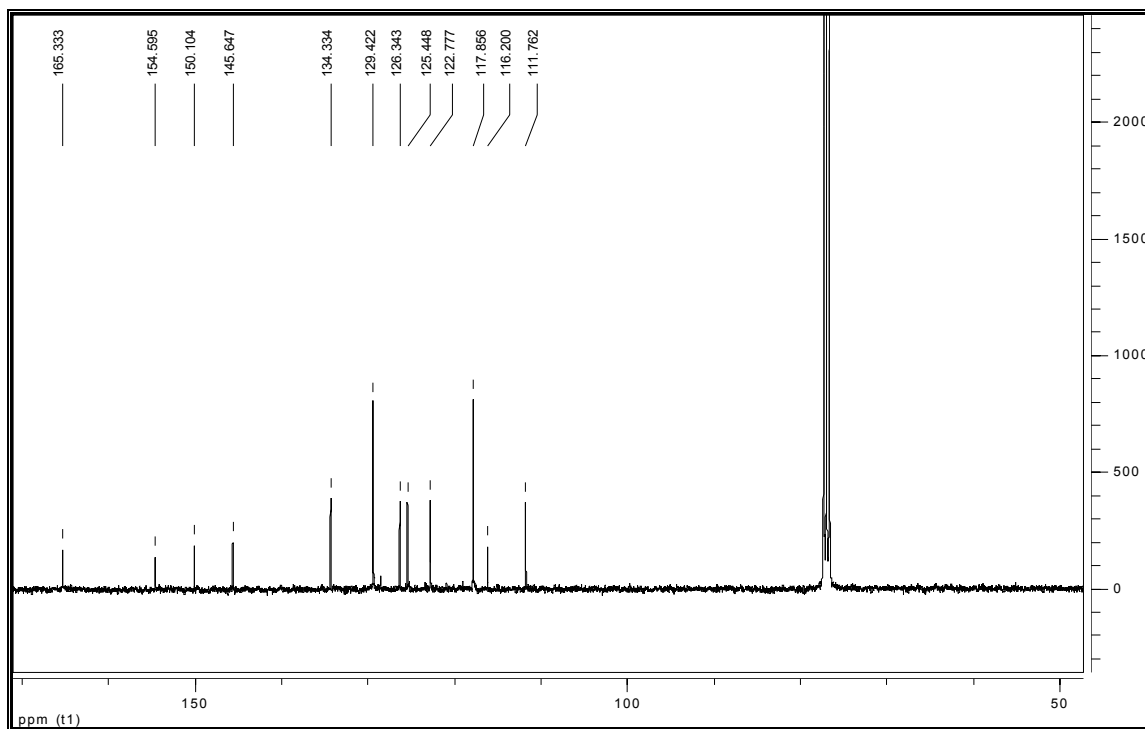
ANEXO III-8-1. Espectro de ^1H -RMN de la acetamida **8**



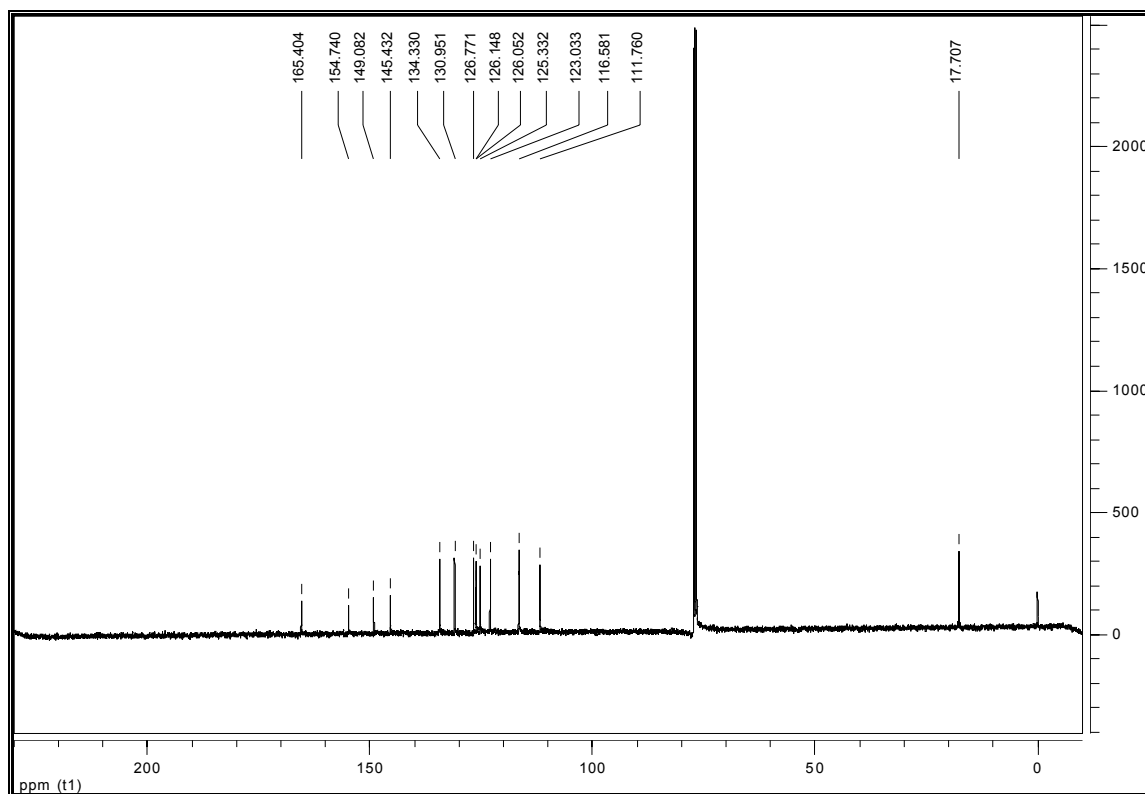
ANEXO III-9-1. Espectro de ^1H -RMN de la diacetamida **9**



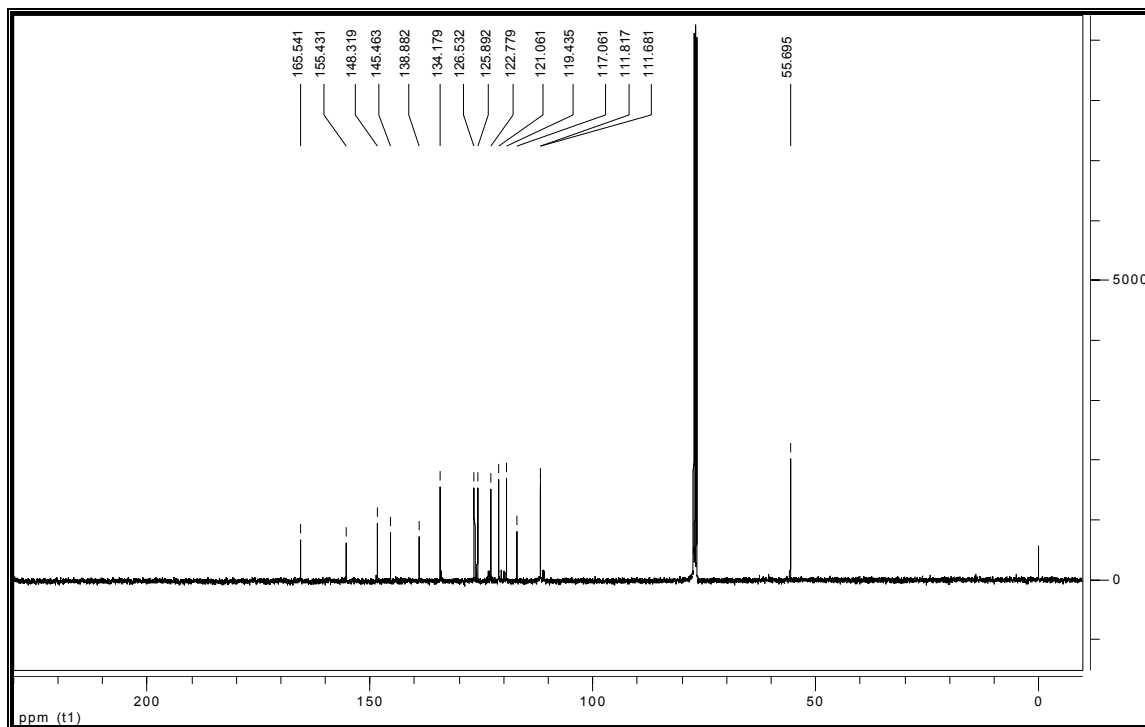
ANEXO III-1A-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la cetimina 1^a



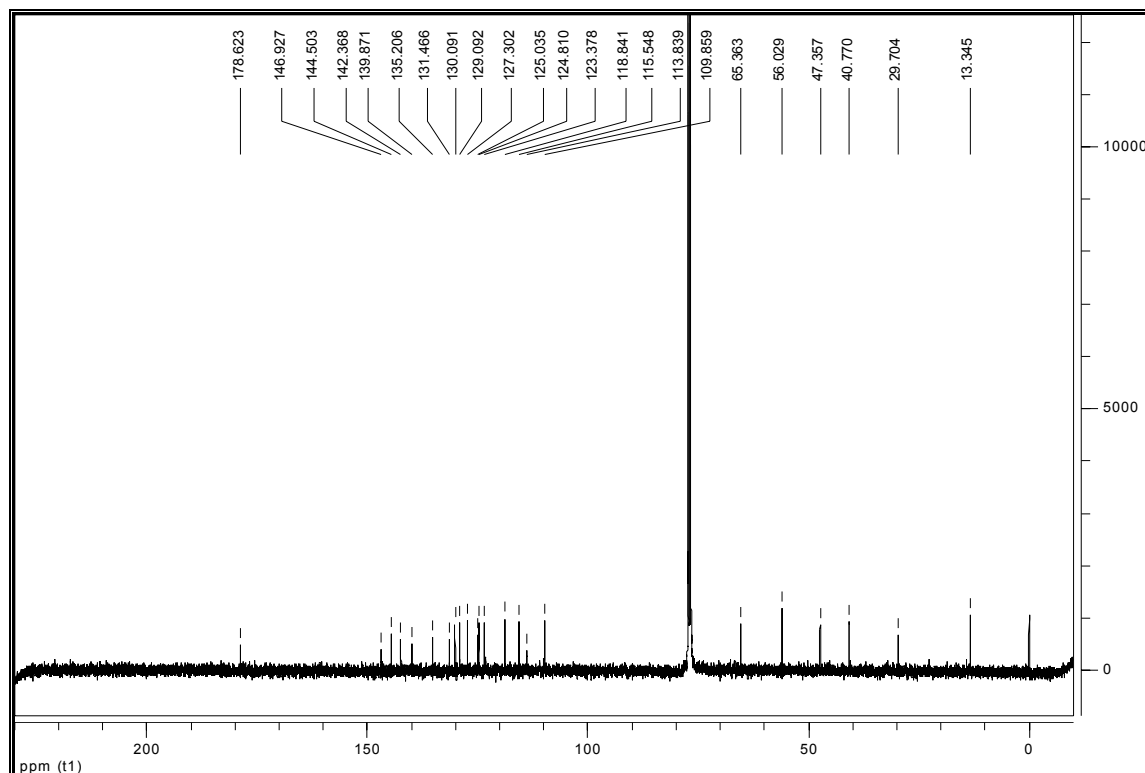
ANEXO III-1C-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la cetimina 1_c



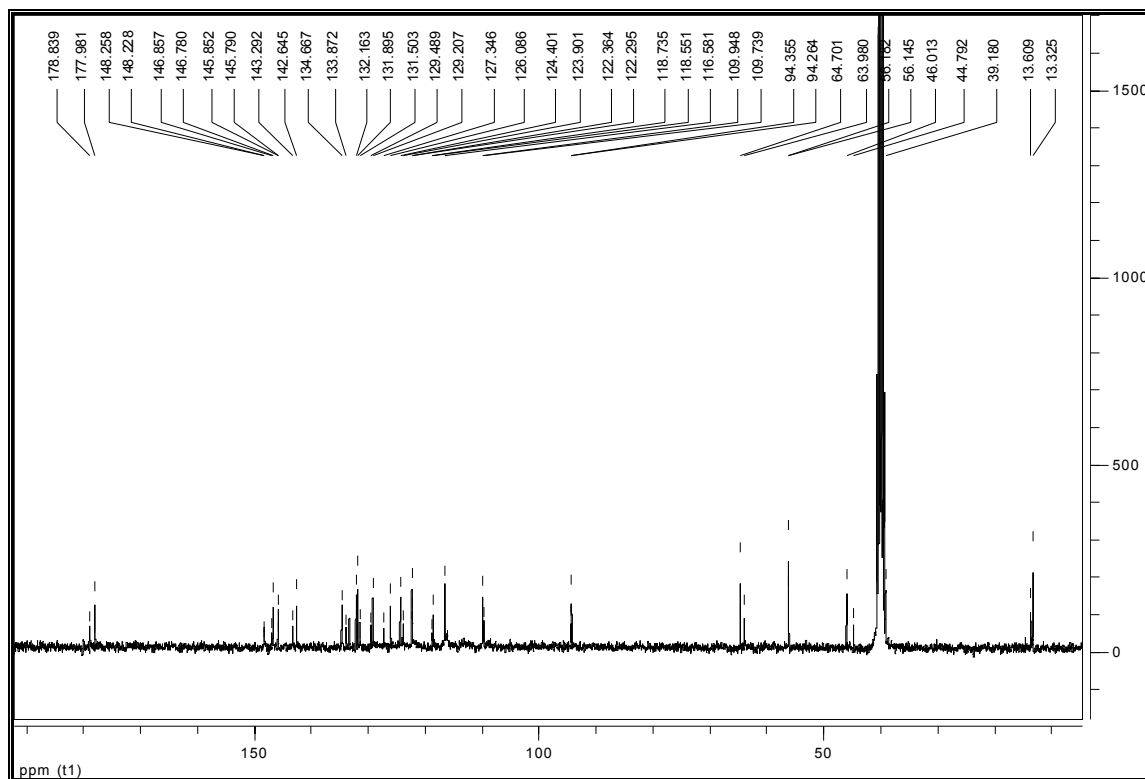
ANEXO III-1D-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la cetimina 1d



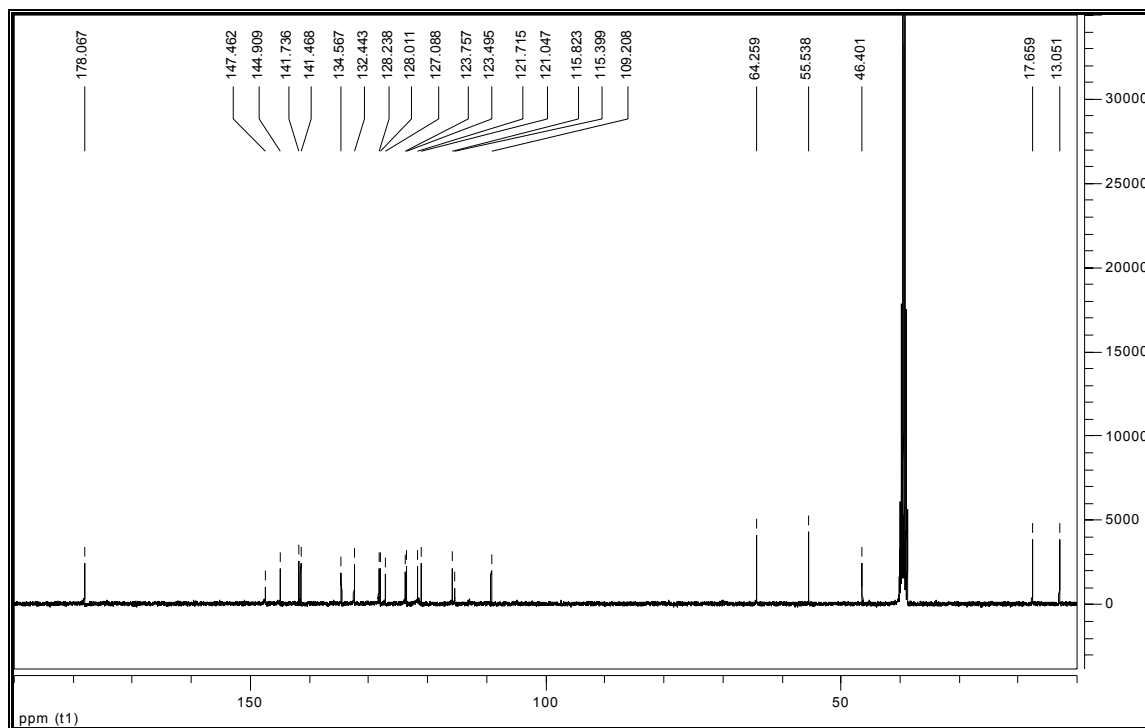
ANEXO III-3A-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la espirotetrahidroquinolina 3a



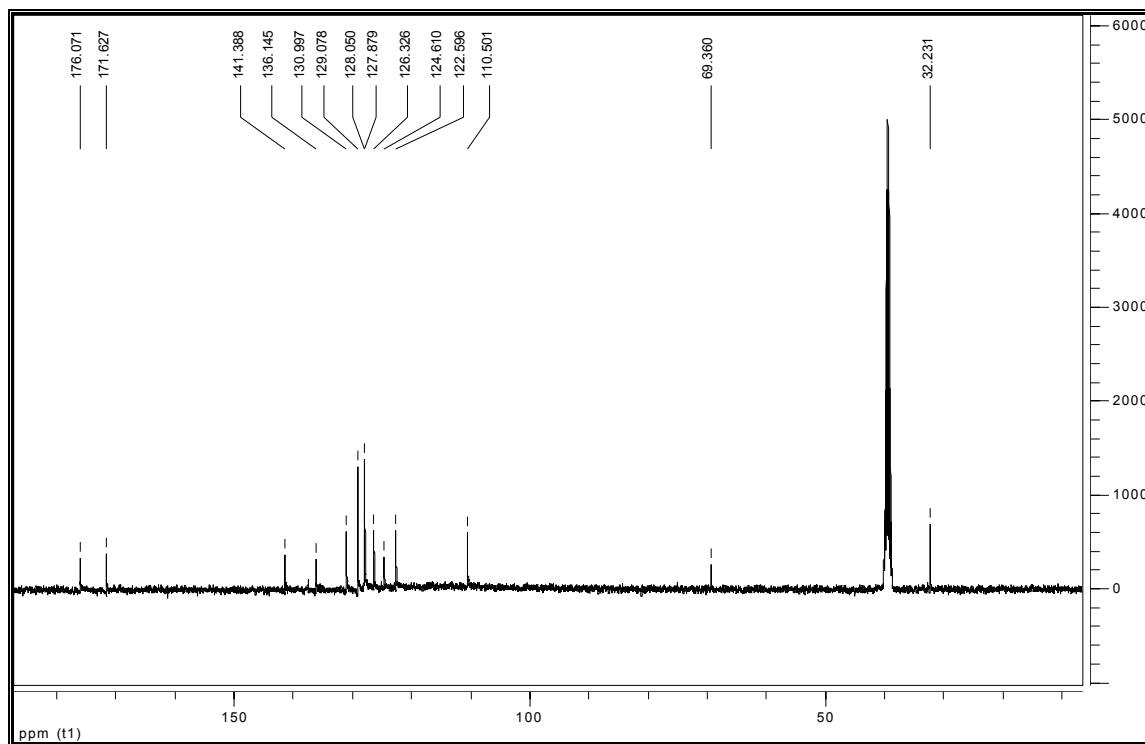
ANEXO III-3B-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la espirotetrahydroquinolina **3b**



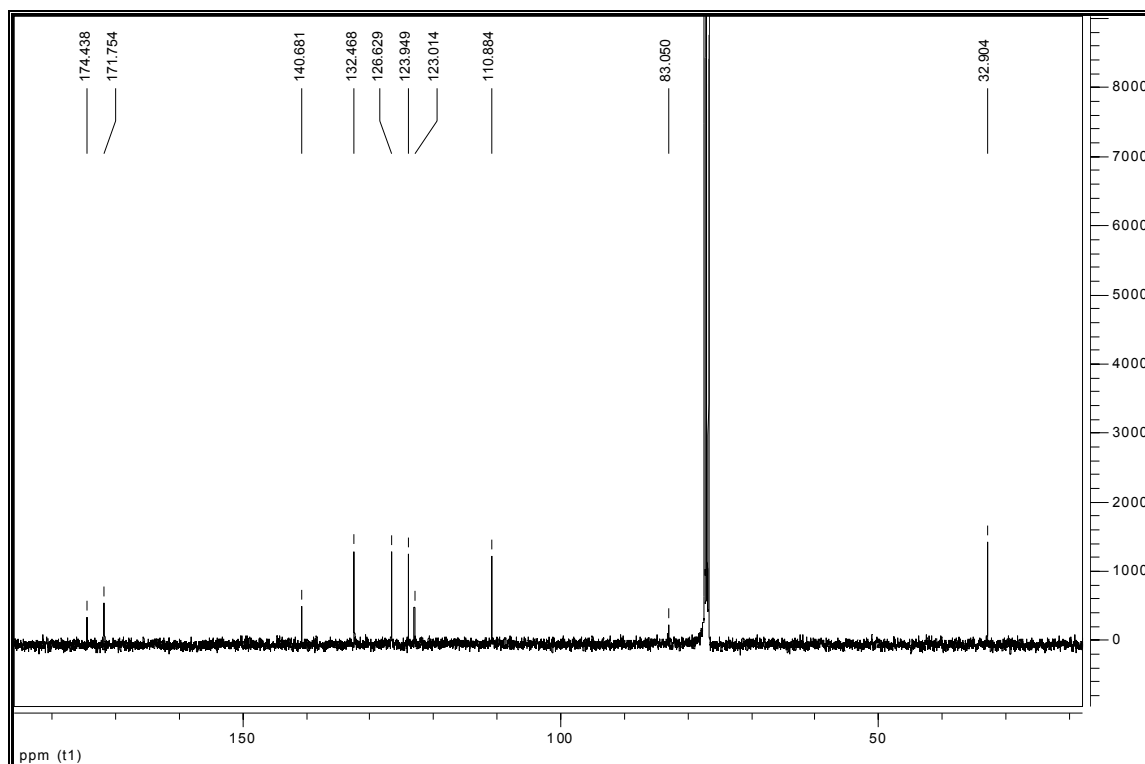
ANEXO III-3C-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la espirotetrahydroquinolina **3c**



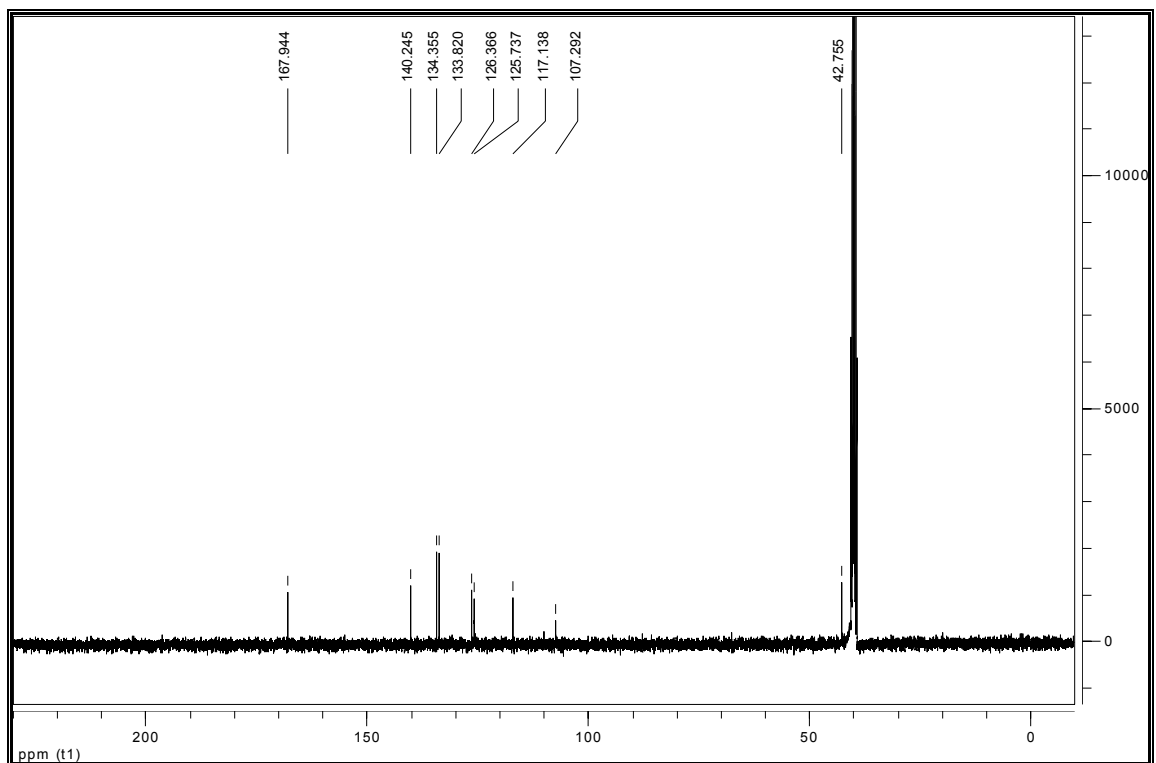
ANEXO III-4-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la espirotiazolidinona 4



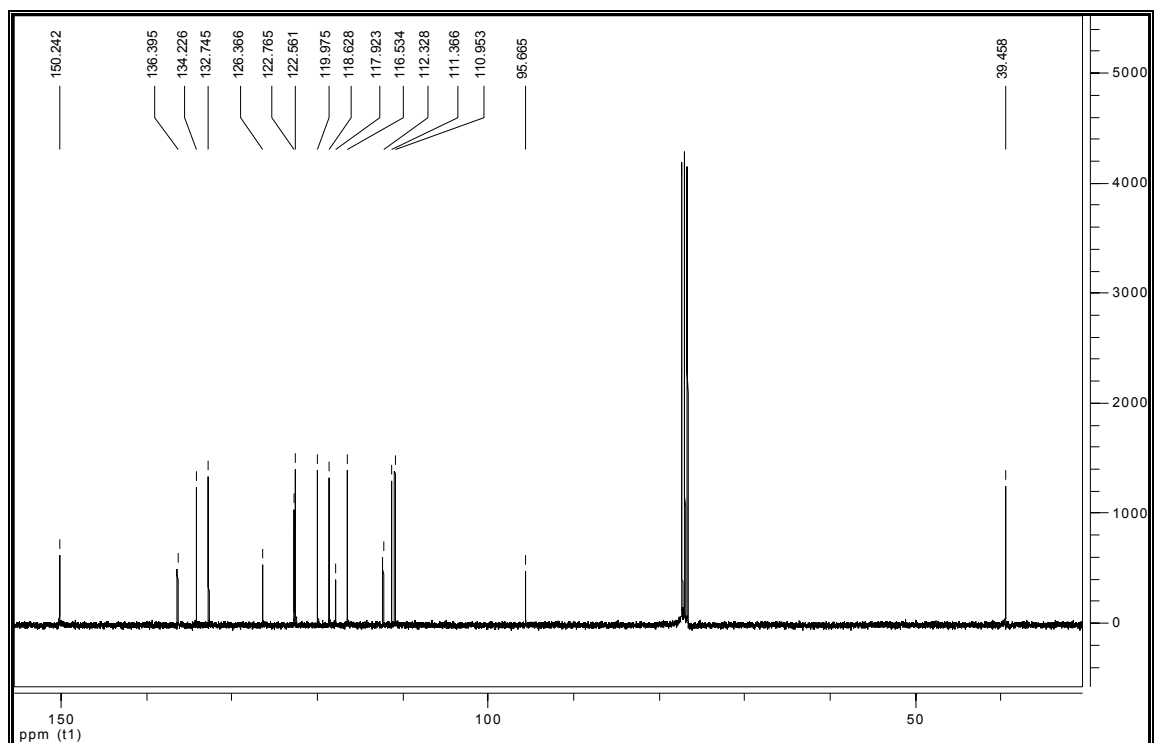
ANEXO III-5-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la espirolactona 5



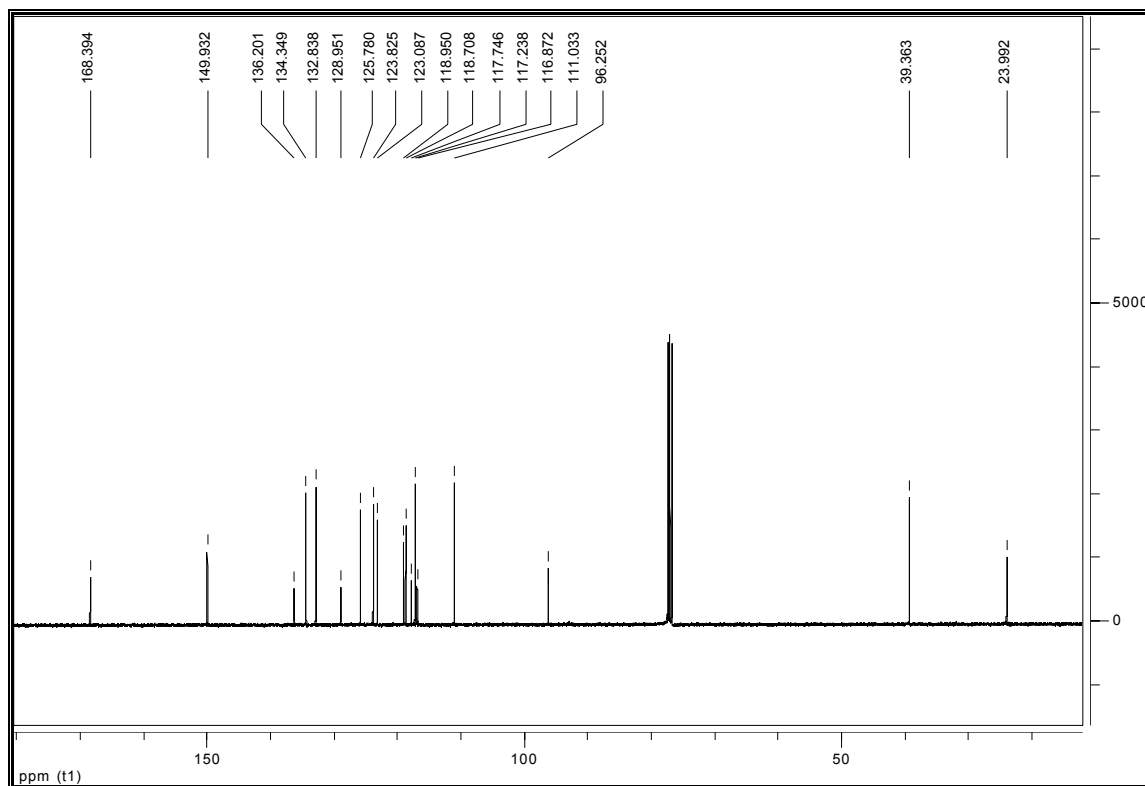
ANEXO III-6-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la tioacetamida 6



ANEXO III-7-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la amina 7



ANEXO III-8-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la acetamida 8



ANEXO III-9-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la diacetamida 9

